



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

Cilt / Vol: 7

Sayı / Issue: 1

Nisan / April: 2023

e-ISSN 2587-1641

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



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

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



Değerli Bilim İnsanları,

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

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

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan araştırmacılarıdır.

Dergimizin 7. Yılı, Nisan 2023 sayımızda da yine birbirinden ilginç derleme ve araştırma yazıları ile karşınızdayız. Makalelerini gönderen değerli yazar arkadaşlarımıza ve zaman ayıran hakemlerimize teşekkür eder, bilginin kullanılarak toplum sağlığına değerli katkılar sağlanmasını temenni ederiz.

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

Editör

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Editor in Chief



**Deneyel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği**  
**JOURNAL of BIOTECHNOLOGY and STRATEGIC HEALTH RESEARCH**  
Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı çıkar.  
Three issues annually: April, August, December

**Yayın dili:** Türkçe ve İngilizcedir  
**Publishing Language:** Turkish and English

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

**Sahibi (Owner)**  
Deneyel, Biyoteknoloji, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği Adına Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ  
Experimental, Biotechnology, Clinical and Strategic Health Research Association on behalf of Mustafa ALTINDIŞ MD

**Baş Editör (Editor in Chief)**  
Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi

**Yayın Kurulu (Editorial Board)**

**Editör Yardımcıları (Associate Editors)**  
Prof. Dr. Selma ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi  
Doç. Dr. Ulvi K. GÜRSOY (DDS, PhD. Assoc. Prof. University of Turku  
Dr. Öğr. Üyesi Fatma CEVAHİR, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi

**Teknik Editörler (Manuscript Editors)**

Dr. Öğr. Üyesi Fatma CEVAHİR

**Türkçe Dil Editörü (Turkish Language Editor)**

Prof. Dr. Nazmi ZENGİN, Konya NE Üniversitesi

**İngilizce Dil Editörü (English Language Editor)**

Alaa KALAGY, Dr. Abduljalil KHALILULLAH (KSA)

**Biyoistatistik Editörü (Editor in Biostatistics)**

Prof. Dr. Selma ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi  
Prof. Dr. Ünal ERKORKMAZ, Sakarya Üniversitesi

**Dergi Sekreterleri (Secretary)**

Gülsüm KAYA, MSc [gulsumkaya78@gmail.com](mailto:gulsumkaya78@gmail.com)  
Dr. Öğr. Üyesi Fatma CEVAHİR [fatmacevahir@subu.edu.tr](mailto:fatmacevahir@subu.edu.tr)

**Yazışma Adresi (Corresponding Address)**

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

**Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:** <http://dergipark.gov.tr/bshr>

**E-posta:** [jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com), [maltindis@gmail.com](mailto:maltindis@gmail.com)

**Tel:** +90 (264) 295 72 77 **Faks:** +90.264.295 6629

**Dizin Bilgisi (Indexing)**

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH (Biyoteknoloji ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi); "Türkiye Atif Dizini", "Türk Medline", "Google Scholar", "ASOS Index", "SOBIAD" ve "CrossRef" gibi ulusal ve uluslararası dizinlerde taranmaktadır. Makalelere DOI verilmektedir.



**Danışma Kurulu (Advisory Board)**

- Prof. Dr. Banu ÇAKIR Hacettepe Unv Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD  
 Prof. Dr. Celil GÖÇER Lokman Hekim Unv Tıp Fa KBB AD  
 Prof. Dr. Doğan ÜNAL SBU Ankara Onkoloji Hastanesi Üroloji AB  
 Prof. Dr. Fikrettin ŞAHİN Yeditepe Ün Tıp Fakültesi  
 Prof. Dr. Ertuğrul KILIÇ İst Medipol Unv Tıp Fakültesi  
 Prof. Dr. Handan ANKARALI Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
 Prof. Dr. Haydar SUR Üsküdar Unv Tıp Fakültesi  
 Prof. Dr. İsa GÖKÇE GOP Unv Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Fakültesi / Biyomühendislik Bölümü, TOKAT  
 Prof. Dr. Mustafa Necmi İLHAN Gazi Unv Tıp Fakültesi  
 Prof. Dr. Osman HAYRAN İst Medipol Unv Tıp Fakültesi  
 Prof. Dr. Süleyman YILDIRIM, Ph.D. İst Medipol Unv Tıp Fakültesi  
 Prof. Dr. Şaban TEKİN TUBİTAK MAM Genetic Engineering and Biotechnology Institute, Kocaeli  
 Prof. Dr. Zeliha Koçak TUFAN AYBU Tıp Fak Enfeksiyon Hast AD  
 Dr. Muhammed LOKMAN MD Department Basic Medical Sciences, International Islamic University Malaysia  
 Kristian BANYAI Hungarian Academy of Sciences  
 Ra'ed AbuOdeh, PhD College of Health Sciences Medical Lab Sciences University of Sharjah Sharjah, UAE  
 Edmond PUCA Infectious Disease, University Hospital Center Mother Teresa, Albania  
 Gheyath Khaled Nasrallah Assoc Prof of Biomedical Science, PhD, MT Doha, Qatar  
 Doç. Dr. Arda Işık, Pittsburg Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Magee Womens Hastanesi, Meme Cerrahi Onkolojisi, ABD & Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye  
 Doç. Dr. Bilal Houshaymi, Lübnan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Bölümü, Beyrut, Lübnan  
 Danışma Kurulu listesi, ünvan ve isimlerin alfabe harf önceliğine göre sıralanmıştır.



### MAKALE YAZIM KURALLARI

#### Derginin Kapsamı

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

#### A. Genel Bilgiler

##### > Etik Kurallar

Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir dergide değerlendirilme sürecinde olmaması, yayım için kabul edilmiş ve de yayımlanmamış 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](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmesi onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'ne gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin "Yöntem" bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Sonuç olarak, etik kurul kararı gerektiren klinik ve deneysel insan ve hayvanlar üzerindeki çalışmalar için etik kurul onayı alınmış olmalı, bu onay makalede "Etik Kurul Onay Numarası" ile belirtilmelidir ve belgelendirilmelidir.

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhkekimlik 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. Değişikliği gerek görülürse 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 verilerinin 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'de makale göndermeden önce uygun intihal yazılım programlarıyla (iThenticate, Turnitin: Tezler için vb.) makalenizdeki benzerlik durumunu belirlemeniz beklenir. Benzerlik oranlarının dergimiz için kaynaklar hariç % 20'ün altında olması istenmektedir.

#### Singeler, Birimler ve Kısaltmalar

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

#### Makale Hazırlama Şekli ve Biçimi & Gönderim

Makale gönderimi çevrimiçi olarak <http://dergipark.gov.tr/bshr> adresine Microsoft Word dosyası olarak eklenmelidir. "Öz", "Ana Metin ve Kaynaklar (Çizelgeler dahil)" Microsoft Word dosyası (.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, başvuru 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/1lhzyxgnau1IBPUBYfKN1vTBKbPE3LBXQ>).

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 almalıdır. 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.

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

#### B. 3. Ana Metin

##### B. 3. 1. Özgün Araştırma

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

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

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

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

#### B.3.2. Derleme

En çok 20 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Derlemeler, standart yazı şeklinden farklıdır. Yazı yazma evrensel formatı IMRAD derleme yazılarında uygulanmamaktadır. Ana hatlarıyla "Giriş" bölümü daha geniş olmakta ve derlemenin amacını ve yazı gereğini açıklamaktadır.

"Yöntem" ve "Bulgular" kısmı bulunmamaktadır. Tartışma kısmı yine geniş tutulacak ve kişisel deneyimler doğrultusunda aynı konuda yapılmış çalışmalar ve onların sentezi yapılacaktır. Sonuç anlamında bir yorum ve değerlendirme paragrafı bulunmalıdır. Kaynaklar ise tüm yazılara göre daha fazla sayıda olacaktır. Ancak mutlaka yazarın kendi çalışmaları 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 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 başvuru tarihini birinci basamakta çalışan hekime yapmama nedenleri



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

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

#### B. 5. Açıklamalar

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

#### C. Kaynak Gösterimi

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

#### C. 1. Metin İçinde;

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

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

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

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

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

#### Örnek:

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

#### Örnekler:

1. Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. Leukemia. 2003; 17: 427-436.  
2. Ozelcik F, Oztosun M, Gülsün M, ve ark. İdiopatik trombositopenik purpura ön tanılı bir olguda EDTA'ya bağlı psödrotrombositopeni. 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,

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

#### MAKALE SÜREÇ YÖNETİMİ

##### A. Çift-Kör Hakemlik

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH (J of BSHRS), yılda 3 kez yayınlanan ve çift-kör hakemlik sürecinden geçen bilimsel makalelerin yayımlandığı ulusal/uluslararası ve hakemli bir akademik dergidir. Yayınların incelenmesi için çalışmaların içeriğine ve hakemlerin uzmanlık alanlarına göre en az iki hakem, makale alan editörü/leri tarafından atanır. Bu süreçte hakem değerlendirmeleri raporları elektronik ortamda isimsiz olarak gönderilir. Değerlendirmeyi yapan hakemlerin isimleri çift-kör yöntemi gereği raporlarda ve dergide belirtilmemektedir. Talep edilmediği halde, hakem olarak dergiyi 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 tamamlanmasından ardından editör, söz konusu çalışmanın doğruluğu, araştırıcının 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 gösterilmemelidir, içerikleri tartışılmamalıdır. Gerekli durumlarda editörün izni dahilinde hakemler başka meslektaşlarından tavsiye isteyebilirler. Editör, bu izni ancak istisnai bir koşul olması durumunda verebilir. Gizlilik kuralı, hakemlik yapmayı reddeden kişileri de kapsamaktadır.

##### E. Tarafsızlık İlkesi

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

##### F. Kaynak Belirtme

Hakemler, çalışmada atf olarak belirtilmeyen alıntılar varsa bunları yazarlara bildirmekle yükümlüdür. Hakemler, alanda atfı bulunmayan eserlere ya da benzer eserlerle çıkışın alıntılara özellikle dikkat etmelidir. Hakemler, daha önce yayınlanmış herhangi bir çalışma ya da bilgiyle benzerliği olan yayınların farkedilmesi 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 kuralar, hakemlik görevini kabul etmeyen kişileri de kapsamaktadır.

YAZI GERİ ÇEKME TÜM YAZARLARIN ONAYI İLE OLMALIDIR.

##### Yazışma Adresi (Corresponding Address)

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

##### Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

http://dergipark.gov.tr/bshr

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

Tel: +90 (264) 295 72 77

Faks: +90.264.295 6629



### INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

#### Scope of the Journal

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

#### Submission Procedures

All manuscripts must be submitted electronically via the internet to the JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH through the online system for ULAKBIM 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 (+, -, ±, ×, =, <, >) and between numbers and percent symbols (e.g., 45%). Please use International System (SI) units. All abbreviations and acronyms should be defined at first mention. Thereafter, generic names should be abbreviated as appropriate without altering the species name.

#### Types of Manuscripts Original Article

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

#### Review

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

#### Case Report

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

#### Letter to Editor

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

#### Manuscript Arrangement

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

#### Title page

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

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

#### Abstract

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

#### Keywords

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

#### Main text

##### Introduction

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

##### Methods

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





### Results

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

### Discussion

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

### Tables and Figures

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

All tables and figures must have a caption and/or legend and be numbered (e.g., Table 1., Figure 2.), unless there is only one table or figure, in which case it should be labelled "Table" or "Figure" with no numbering. Captions must be written in sentence case (e.g., Figure 1. Macroscopic appearance of the samples.). The font used in the figures should be Times New Roman. If symbols such as  $\times$ ,  $\mu$ ,  $\eta$ , or  $v$  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 x 20 cm and should be no smaller than 8 cm in width. For all tables, please use Word's "Create Table" feature, with no tabbed text or tables created with spaces and drawn lines. Please do not duplicate information that is already presented in the figures. Tables must be clearly typed, each on a separate sheet, and single-spaced. Tables may be continued on another sheet if necessary, but the dimensions stated above still apply.

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

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

### Example for a Table:

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

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

\*Total number of patients.

### Acknowledgement

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

### Funding

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

### References

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Published papers

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

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

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

### Electronic journal articles

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

### Example:

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

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

### Updated

March 09, 2010. Accessed March 23, 2010.

### Book

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

### Conference proceedings

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

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



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

### Theses

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

### Publication Policy and Manuscript Evaluation Process

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

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

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

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

#### B. Decision process

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

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

#### C. Instancy

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

#### D. Confidentiality (Privacy Statement)

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

#### E. Objectivity principles

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

#### F. Citation to reference

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

#### G. Information and Conflict of Interest

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

#### H. Prevention of Plagiarism

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

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

### Corresponding Address

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

### Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

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

### E-mail:

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

Phone: +90 (264) 295 72 77

Fax: +90.264.295 6629



## DERLEME / REVIEW

**1 Bilimsel Araştırmalarda Örneklem Seçimi ve Güç Analizi***Sample Selection and Power Analysis in Scientific Research*

Elmas Pınar Kahraman Kılbaş, Fatma Cevahir

DOI:10.34084/bshr.1217279

**9 Bir İlaç Monografi; Sefiderokol***A Drug Monograph; Cefiderocol*

Betül Kars, Sevil Öztaş, Mustafa Altındış

DOI:10.34084/bshr.1279754

## ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES

**26 The Awareness of Physicians Using Biological Agents in Treatment About Hepatitis B Virus Reactivation***Tedavide Biyolojik Ajanlar Kullanan Hekimlerin Hepatit B Virüs Reaktivasyonu Konusundaki Farkındalıkları*

Şenel Yurtsever, Bilal Olcay Peker, Süreyya Gül Yurtsever, Kadriye Bahriye Payzın, Servet Akar, Yüksel Küçükzeybek, Firdevs Topal, Elif Sarıtaş Yüksel, Yeşim Beckmann

DOI:10.34084/bshr.1214305

**36 Diagnostic and Prognostic Significance of Inflammatory Parameters in Diverticular Disease of the Colon***Kolonun Divertiküler Hastalığında İnflamatuar Parametrelerin Tamsal ve Prognostik Önemi*

Ahmet Tarkan Harmantepe, Enis Dikicier, Emre Gönüllü, Recayi Çapoğlu, Atik Yıldırım, Ulviyya Guliyeva

DOI:10.34084/bshr.1221588

**43 Effect of Effervescent C Vitamins on the Surface Roughness and Color Stability of Composite Resins***Efervesan C Vitaminlerinin Kompozit Reçinelerin Yüzey Pürüzlülüğü ve Renk Stabilitesi Üzerine Etkisi*

Ebru Delikan, Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk

DOI:10.34084/bshr.1226373

**54 Klinik Yönetişim İklimi ve Hasta Güvenliği Kültürü Üzerindeki Sosyo-Demografik Özelliklerin Belirleyiciliği: Türkiye Perspektifi***Determination of Socio-Demographic Characteristics on Clinical Governance Climate and Patient Safety Culture: Turkey Perspective*

Nuran Eraslan, Osman Hayran

DOI:10.34084/bshr.1249765

**67 The Impact of Partial Lockdown During COVID-19 Pandemic on Metabolic Control in People with Type 2 Diabetes Mellitus***COVID-19 Dönemindeki Kısmi Kapanmaların Tip 2 Diyabet Hastalarının Metabolik Kontrolü Üzerine Etkisi*

Ayşe Zülal Tokaç Farımaç, Tuğde Buse Uğur, Sevilay Aligülü, Osman Hayran, Buse Ecem Kurugöl

DOI:10.34084/bshr.1259473

## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

**75 A Case of Community-Acquired Pneumococcal Meningitis Following Acute Sinusitis and Unsuccessful Former Antimicrobial Therapy***Akut Sinüzit ve Başarısız Antimikrobiyal Tedavi Sonrası Gelişen Toplum Kökenli Pnömonokokal Menenjit Olgusu*

Montaser M. Y. Amro, Buket Baddal, Kaya Suer, Nurhak Demir

DOI:10.34084/bshr.1278367



## Bilimsel Araştırmalarda Örneklem Seçimi ve Güç Analizi

### Sample Selection and Power Analysis in Scientific Research

  Elmas Pınar Kahraman Kılbaş<sup>1</sup>,  Fatma Cevahir<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul, Türkiye.

<sup>2</sup> Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Akyazı Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sakarya, Türkiye.

ORCID ID: Elmas Pınar Kahraman Kılbaş: <https://orcid.org/0000-0003-1348-625X>

Fatma Cevahir: <https://orcid.org/0000-0002-4834-5046>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Elmas Pınar Kahraman Kılbaş, e-posta / e-mail: [elmspnrkk@gmail.com](mailto:elmspnrkk@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 10-12-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 13-12-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2023

Kahraman-Kılbaş E.P., Cevahir F. Sample selection and power analysis in scientific research, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2023; 7(1):1-8

#### Öz

Bilimsel araştırma çalışmaları günümüzde her geçen gün daha da önemli hale gelmektedir. Araştırma sonuçlarının sağlık ve ekonomi gibi pek çok alanda kullanılması nedeniyle bilimsel çalışmaların dikkatli bir şekilde yapılması son derece önem arz etmektedir. Bu süreç, bilime önemli katkılar sağlayacağı düşünülen araştırma konusunun belirlenmesi ile başlayıp birçok aşamalardan geçmektedir. Örneklem seçimi ve güç analizi de bu önemli aşamalardan birisidir. Bu derlemede amacımız örneklem seçimi, örnekleme yöntemleri ve güç analizi hakkında bilgiler vermektir.

Anahtar Kelimeler Araştırma, örneklem seçimi, örnekleme yöntemleri, power analiz

#### Abstract

Scientific research studies are becoming more and more important today. Due to the fact that the results of the research are used in many areas such as health and economy, it is very important to carry out scientific studies carefully. This process begins with the determination of the research issue, which is thought to make significant contributions to science, and goes through many stages. Sample selection and power analysis is one of these important stages. In this review, our aim is to provide information about sample selection, sampling methods and power analysis.

Keywords Research, sample selection, sampling methods, power analysis

## GİRİŞ

Araştırma çalışmalarının amacına ulaşması için dikkatli bir şekilde planlanmaları gerekir. İyi bir araştırmanın planlanmasının pek çok aşaması bulunur. Birinci adım, problemin tanımlanmasıdır. İkinci adımda, literatür taraması yapılması ve ardından yöntemin belirlenmesi gerekmektedir. Bu aşamadan sonra çalışmayı etkileyebilecek tüm olası değişkenler ve dahil etme/hariç tutma kriterleri tanımlanmalıdır. Çalışma tasarımı net olmalı ve prosedürler mevcut olan en iyi metodolojiye göre tanımlanmalıdır.<sup>1</sup> Bu faktörlerin yanında, çalışmanın amaçlarına ve değişkenliklerine uygun bir örneklem büyüklüğüne sahip olması gerekir. Örneklem (sample), araştırmanın yapıldığı kitleden belirli kurallara göre seçilen ve kitle ile aynı özelliklere sahip katılımcıların oluşturduğu birimlerdir. Örneklem (sampling) kitleden belli kurallara göre uygun örneklem seçme işlemidir. Kitle (popülasyon) ise araştırma kapsamına giren ve aynı özelliğe sahip birimlerin tümüne denir. Kitle kelimesi bazı kaynaklarda “evren”, “yığın” ve “kütle” olarak da tanımlanmaktadır. Kitle büyüklüğü genellikle N ile gösterilir. Bilimsel araştırmalarda çalışmanın özelliğine göre belirlenebilecek birçok örneklem yöntemi mevcuttur.<sup>1</sup>

Örneklem yöntemlerine geçmeden önce, belirlenen evreni en iyi temsil edeceği ve çalışmadan istenen sonuçları ifade edeceğine inanılan örneklem çerçevesi oluşturulması gerekmektedir. Örneklem çerçevesi, evreni bütün ayrıntılarıyla temsil edebilecek olan öğelerin tamamıdır. Bu çerçeve, çalışmanın geçerliliğini ve tutarlılığını direkt olarak etkilediğinden, evrene dair tahmin ve genelleme yapabilmek için özel olarak belirlenmesi önemlidir. Evreni ifade etmeyen ya da evrenin niteliklerini yansıtmayan örneklem ile gerçekleştirilen çalışmalar, büyük ölçüde hatalı bulgulara ulaşabilir.<sup>2</sup>

### Örneklem Yöntemleri

Örneklem yöntemleri “olasılığa bağlı olarak” ya da “olasılığa bağlı olmadan” olmak üzere iki grupta toplanır.

## Olasılığa Bağlı (Probability Sampling)

### Örneklem Yöntemleri

Olasılıklı örneklem yöntemlerinde örneklem seçilecek birimler, eşit olasılığa sahiptir. Her bir örneklem birimine eşit olasılık verilmesiyle örneklemin kitleyi temsil yeteneğini arttırmış olur. Olasılığa bağlı örneklem yöntemlerinin en temel olanları; Basit Rastgele, Tabakalı Rastgele, Sistematiik ve Küme Örneklemesidir.<sup>1-7</sup>

**1) Basit Rastgele Örneklem (Simple Random Sampling):** Kitede bulunan N tane birimden yerine koyarak, ya da yerine koymadan n tane ( $n < N$ ) birimin seçilmesidir. Burada kitle birimlerinin homojen olduğu varsayılır ve her birimin örneklem çıkma olasılıkları eşittir.<sup>1-7</sup> Basit rastgele örneklem yönteminde öncelikle evrenin tüm öğelerini içeren bir örneklem çerçevesi belirlenmelidir.<sup>8</sup> Çoğunlukla bir liste şeklinde oluşturulan örneklem çerçevesinde araştırmacılar her bir öğeye numara verir. Sonrasında araştırmacılar örneklemin içinde olmasını istediği öğenin sayısı kadar rastgele sayı üretir ya da öğeleri oluşturduğu listeden tesadüfi seçim yapabilmek için bilgisayar yazılımı veya rastgele sayı listelerini kullanırlar.<sup>2</sup>

**2) Tabakalı Rastgele Örneklem (Stratified Random Sampling):** Kitlenin bütünü heterojen yapıdaysa, fakat ayrı ayrı homojen alt parçalara ayrılabiliriyorsa tabakalı örneklem kullanılır. Örneklem büyüklüğü tabakaların büyüklüğüne orantılı olarak dağıtılır.<sup>1-7</sup>

**3) Sistematiik Örneklem (Systematic Sampling):** Çerçevesi belli kitle birimlerinden belli bir sistematiğe göre örneklem seçme yöntemidir. Bu örneklem yönteminde kitedeki denek sayısı N, örneklem seçilecek denek sayısı n'ye bölünür.<sup>1-7</sup>

**4) Küme örneklemesi (Cluster Sampling):** Örneklem birimi tek birim değil kümelerdir; yani örneklem birimi bireylerden değil kümelerden oluşur. Araştırma yapılacak bireyler geniş bir alana dağılmış durumda iseler, basit

rastgele ve tabakalı rastgele örnekleme yöntemine göre yapılan seçim ile örnekleme çıkan bireylere ulaşmak kolay olmayabilir. Böyle bir durumda küme örnekleme yöntemi uygulamada kolaylık sağlar.<sup>1-7</sup>

### **Olasılığa Bağlı Olmayan (Non-probability Sampling) Örneklem Yöntemleri**

Olasılığa bağlı olmayan örnekleme, araştırmacıların çalışmak istedikleri hedef kitleden örneklem birimlerini seçmelerine yardımcı olan bir grup örnekleme tekniğini temsil eder. Olasılığa bağlı olmayan örnekleme yöntemlerinin en sık kullanılanları aşağıda anlatılmıştır.

**1) Kota Örneklemesi (Quota Sampling):** Sınırlı bir evrende, araştırma konusu olan topluluğun belirli özelliklerinin yansıtılabilmesi için, araştırmanın amacına uygun olarak araştırmacının öngördüğü bazı değişkenlerin alınmasını gerektiren bir araştırma yöntemidir.<sup>5,9</sup>

**2) Amaçlı Örneklem (Judgemental/Purposive Sampling):** Bu yöntemde, hangi grubun ya da örnekleme birimlerinin araştırma amacına daha uygun olacağına ve araştırmaya alınacağına, araştırmacının kişisel kanısı ve bilgisi kullanılarak karar verilir. Amaçlı örneklemenin asıl amacı, ilgilenilen grubun araştırma sorularınıza cevaplamasına iyi yardımcı olacak özelliklerine odaklanmaktır.<sup>1,9-11</sup>

**3) Uygunluk Örneklemesi:** Araştırmaya hız kazandıran bir yöntemdir. Çünkü bu yöntemde araştırmacı, yakın ve erişilmesi kolay olan bir durumu seçer. Bu yöntemde araştırmacı çalışmayı duyurur ve katılımcılar çalışmaya katılmak isteyip istemediklerini kendileri seçerler. Bu örnekleme yöntemi çoğu zaman araştırmacının diğer örnekleme yöntemini kullanma olanağının olmadığı durumlarda kullanılır.<sup>5</sup>

**4) Kartopu Örneklemesi:** Bu yöntemde çalışmanın konusu ile ilgili olarak referans bir kişi seçilmekte ve bu kişi aracılığı ile diğer kişilere ulaşılmaktadır. Sonrasında katı-

lımcılar araştırmacıları yönlendirir ve örneklem büyür.<sup>12</sup>

### **Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi**

Örneklem, bilimsel anlamlılığın beklenen etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olması için “yeterince büyük” olmalıdır. Örneklem büyüklüğü küçük olan bir çalışma, anlamlı sonuçlar vermeyebilir ancak, gereğinden büyük örnekleme sahip bir çalışma da kaynak israfına yol açabilir. İnsan veya hayvan denekleri içeren deneysel çalışmalarda da örneklem büyüklüğünün belirlenmesi kritik bir noktadır. Tasarımı kötü olan ve örneklem büyüklüğü yanlış hesaplanan bir çalışma, denekleri gereksiz ve yanlış tedavilere maruz bırakabilmektedir.<sup>13,14</sup> Bu nedenle, klinik araştırmaların tasarımında en temel adımlardan biri, çalışmanın gücünün ve örneklem büyüklüğünün hesaplanmasıdır. Güç, örneklem büyüklüğü tahminlerinin, “temel alınan popülasyondaki çalışma grupları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadığı” sıfır hipotezini doğru bir şekilde reddetme olasılığıdır. Mevcut kaynaklar ve etik hususlar göz önüne alındığında, araştırma çalışmalarının gücü en az %80 olmalıdır. Çalışmanın örneklem büyüklüğü arttıkça gücü de doğru orantılı olarak artar. Buna göre, bir araştırmacı örneklem büyüklüğünü ayarlayarak çalışmanın gücünü kontrol edebilir.<sup>15,16</sup>

### **Örneklem Büyüklüğünü Etkileyen Faktörler**

Uygun örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında dikkate alınması gereken 3 temel faktör vardır:

**1. p değeri ya da tip 1 hata (alfa):** Doğru bir sıfır hipotezinin (H<sub>0</sub>), yanlışlıkla reddedilmesi ihtimalidir. Örneğin, diyabet ilaçlarının yan etkilerini değerlendiren bir klinik araştırmada, H<sub>0</sub> hipotezi “iki ilaç arasında yan etkiler açısından istatistiksel anlamda fark yoktur” test edilmeye çalışılmaktadır. İki ilaç arasında yan etkiler açısından aslında bir fark bulunmadığı halde, “iki ilacın farklı yan etkileri bulunmaktadır” bulgusuna ulaşıldığında, tip 1 hata yapılmış olur.

**2. Güç (1- β):** Cohen, istatistiksel gücün tanımını; “yanlış

bir sıfır hipotezinin reddedilme olasılığı  $(1-\beta)$ ” şeklinde yapmıştır. Güç, bir çalışmanın istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar sağlama ihtimalidir.<sup>17</sup>

**3. Etki Büyüklüğü ( $\delta$ ):** Çalışmanın sonucunda elde edilen tahmin değerinin, kitle değerinden ne kadar sapma gösterebileceğini ifade eder ve araştırmacılar tarafından belirlenir. “Gruplar arasındaki farklılık ne kadar çıkarsa, klinik olarak anlamlı kabul edilecektir?” sorusunun yanıtı etki büyüklüğünü ifade eder. Eğer araştırmacılar bu soruya yanıt veremiyorsa, önceki çalışmalardan veya pilot çalışmalardan faydalanabilir.<sup>18</sup>

#### Örneklem Büyüklüğü Hesaplama Formülleri

Örneklem büyüklüğünü saptamak için çeşitli istatistiksel formüller mevcuttur. Kategorik veriler için örneklem büyüklüğünü hesaplamak için kullanılan çok sayıda yaklaşım vardır.

$$n = \frac{p(100-p)z^2}{E^2}$$

n: Örneklem hacmi

p: Bir durum veya koşulun meydana gelme yüzdesi

E: Maksimum hata yüzdesi

z: Güven seviyesi

E, hata payı (doğruluk düzeyi) veya araştırmacının göz ardı ettiği risk seviyesidir. Sosyal araştırmalarda %5 hata payı kabul edilebilir. Örneğin, hemşirelerin iş tatminleri üzerine yapılan bir ankette, katılımcıların %40'ı memnun olmadıklarını belirttiklerinde, yalan söyleme oranları %35 ile %45 arasında olacaktır. E'nin değeri ne kadar küçükse, örneklem boyutu o kadar büyük olur. Çünkü teknik olarak örneklem hata oranı, n'nin kareköküyle ters orantılıdır, ancak büyük bir örneklem kesinliği garanti edemez.<sup>19</sup>

Z, anket bulgularının ortaya koyduğu sonuçların doğru olduğuna dair güven düzeyidir. Gerekli güven düzeyine karşılık gelen istatistiksel değerdir. Bunun arkasındaki ana fikir, bir popülasyon tekrar tekrar örneklenecek olsaydı, elde edilen bir değişkenin ortalama değerinin ger-

çek popülasyon değerine eşit olma olasılığıdır. Araştırma çalışmalarında kullanılan tipik güven seviyeleri yüzde 95 (0,05: Z=1,96) veya yüzde 99'dur (0,01: Z=2,57). %95'lik bir güven düzeyi, 100 örnekten 95'inin belirtilen hata payı (E) dahilinde gerçek popülasyon değerine sahip olacağı anlamına gelir.<sup>20</sup>

Bir örneklem büyüklüğü formülünün ikinci temel bileşeni, popülasyonun varyansının veya heterojenliğinin tahmini- dir. Formülde, bir oranın varyansı veya belirli bir sorunun nasıl oluştuğunun yüzdesi, P (100-P) olarak ifade edilmektedir. Burada, P bir özelliğe sahip bir örneklemin oranıdır. Örneğin, tedavi sonucu iyileşen hastaların oranı %40 ise, iyileşmeyen katılımcıların oranı %60'tır. Bu durumda P=40, 100-P=60 olacaktır. Anahtar konu, anketi gerçekleştirmeden önce P değerinin nasıl tahmin edileceğidir. Bartlett ve ark. (2001), araştırmacıların, varyansın maksimumu ile sonuçlanacağı ve maksimum örnek büyüklüğünü tahmin edeceği için, P'nin tahmini olarak %50 olarak kullanılmasını önermektedir.<sup>21</sup> Tablo 1, %1 hata payı ve güven düzeyleri için gerekli olacak örneklem boyutunu göstermektedir.<sup>22</sup>

**Tablo 1.** %95 ve %99 Güven Düzeyine Göre Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması (%1 hata payı ile).<sup>23</sup>

Örneklem büyüklüğü	Popülasyon varyansı P=%50	
	%95 güven seviyesi	%99 güven seviyesi
50	50	50
75	74	75
100	99	99
150	148	149
200	196	198
250	244	246
300	291	295
400	384	391
500	475	485
600	565	579
700	652	672
800	738	763
1000	906	943
1500	1297	1375
2000	1655	1784
3000	2286	2539
5000	3288	3838
10000	4899	6228
25000	6939	9944

### Tek grup ortalaması ile örneklem büyüklüğü hesaplanması

Araştırmacı, bir tedaviye tabi tutulan bir grup hastada veya bir hastalığı olan hasta grubunda sonuç değerlendirmesi gibi tek bir grup üzerinde çalışma yürütüyorsa ve birincil sonuç, ortalama ve standart sapma değerlerini ifade eden sürekli bir değişkense örneklem büyüklüğü aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 s^2}{d^2}$$

s: Önceki çalışmalardan veya pilot çalışmadan elde edilen standart sapma

d: Tahminin doğruluğu veya gerçek ortalamaya ne kadar yakın olduğu

Z $\alpha/2$ : Belirlenen anlamlılık düzeyinde iki kuyruklu alter-

natif hipotez için normal sapma değeridir.

Tek kuyruklu hipoteze sahip araştırma çalışmaları için yukarıdaki formül aşağıdaki gibi yeniden yazılabilir:

$$N = \frac{(Z_{\alpha})^2 s^2}{d^2}$$

Z $\alpha$  değerleri %5 ve %1 anlamlılık düzeyi için 1,64 ve 2,33 olarak kabul edilir.<sup>24</sup>

Bir örnekle gösterecek olursak:

Hastaların bel çevresini tahmin etmek için yapılacak bir çalışmada, tahmin ile gerçek bel çevresi ortalaması arasında 2 cm'den az fark olması isteniyor. %95 güven aralığında örneklemin standart sapması 5 olduğundan hata oranı %5 kabul edilir. Bu durumda;

$$N = \frac{(1,966)^2 5^2}{2^2} = 24 \text{ değerini verir.}$$

24 olarak tahmin edilen örneklem büyüklüğü, %10'luk bir oranla hastaların çalışmadan geri çekilmesi, eksik veri, hasta takip verilerinin kaybolması gibi durumlar varsa düzeltilmiş örneklem büyüklüğü 27 olacaktır. Bu şekilde elde edilen düzeltilmiş örneklem boyutu;

$24/(1-0,10) + 24/0,9 = 27$  şeklinde hesaplanır ve %20'lik bir veri kaybı oranı için de düzeltilmiş örneklem boyutu 30 değerini verecektir.

İki grup ortalaması ile örneklem büyüklüğü hesaplanması Mortalite artışı, farkındalık, cerrahi veya tedavi sonucu gibi iki gruba sahip çalışmaların örneklem büyüklüğü tahmini, önceki literatür incelemesinden veya daha küçük örneklem büyüklüğü üzerinde yapılan pilot çalışmada elde edilen sonuçlara göre yapılmaktadır. Sıfır hipotezi olan bir çalışma: Ho:  $\pi_1 = \pi_2$  ve Ha:  $\pi_1 = \pi_2 + d$  şeklinde ifade edilir. Burada  $\pi$  değeri popülasyon oranı olup, p1 ve p2



buna karşılık gelen örneklem tahminleridir. Bu durumda örneklem büyüklüğü aşağıdaki formül kullanılarak tahmin edilebilir:

$$N = \frac{\left( \frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1)p_2(1-p_2)} \right)^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$p_1$  ve  $p_2$ 'nin grup I ve grup II için ilgili sonucun oranı olduğu ve  $p=(p_1+p_2)/2$  olduğu durumlarda, anlamlılık düzeyinde  $Z_{\alpha/2}$  normal sapma ve  $Z_{1-\beta}$ , tip II hatanın % $\beta$ 'si ile % $1-\beta$  güçte normal sapma olarak kabul edilir. Normalde tip II hata düzeyi %20 veya daha az olarak kabul edilir. Araştırmacı, eşit olmayan iki grupta bir çalışma yapmayı planlıyorsa, gruplar eşitmiş gibi  $N$  değerini elde etmeli, ardından değiştirilmiş örneklem büyüklüğünü hesaplamalıdır. İki grubun örneklem büyüklüğünün oranı  $r = n_1/n_2$  ise, gerekli örneklem büyüklüğü  $N_1 = N(1+r)/2$  olarak,  $n_1 = 2n_2$  ise  $N_1 = 9N/8$  şeklinde hesaplanır.<sup>24</sup>

#### Çalışma Tasarımının Örneklem Büyüklüğüne Etkisi

Bilimsel bir çalışmanın tasarımı, örneklem büyüklüğü üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Tanımlayıcı çalışmalar, küçük etkiler için kabul edilebilir bir güven aralığı vermek adına yüzlerce deneğe ihtiyaç duyar. Kontrol grubu içermeyen deneysel çalışmalar genellikle kontrol grubu içeren çalışmalar için gereken örneklem sayısının dörtte birine ihtiyaç duyar. Ön-son test tipindeki tek gruplu bir değerlendirme çalışması, kontrol gruplu benzer bir çalışma için gereken sayının yarısına ihtiyaç duyar. Tek yönlü hipotez sahip bir çalışma tasarımı, iki yönlü çalışmalara kıyasla %20 daha az denek gerektirir. Karıştırıcı faktörlere uyum sağlamak için randomize olmayan çalışmaların randomize çalışmalara kıyasla %20 daha fazla deneğe ihtiyacı vardır. Çalışmadan geri çekilme, eksik veri, hasta takip verilerinin kaybolması vb. gibi diğer faktörlerin göz ardı edilmesi için ek %10-20 oranında daha fazla denek gereklidir.<sup>24</sup>

Çalışma kapsamında beklenen “sonuç” dikkate alınmalıdır. Üç olası sonuç kategorisi vardır; Birincisi, iki alternatifin olduğu basit bir durumdur: Evet/hayır, ölü/canlı, aşı/

aşısız, vb.

İkinci kategori, dini inançlar ve kan grupları gibi birbirini dışlayan çok sayıda alternatifi kapsar. Bu iki sonuç kategorisinde veriler genellikle yüzde olarak ifade edilir.<sup>25-27</sup>

Üçüncü kategori ağırlık, boy, kan basıncı, trigliserid, TNF- $\alpha$ , homosistein gibi sürekli yanıt değişkenlerini kapsar. Bunlar sürekli ölçümler olduklarından ortalama ve standart sapmalar şeklinde özetlenirler. İstatistiksel yöntemler, bu sonuç ölçütlerinden hangisinin çalışma için uygun olduğuna bağlı olarak örneklem büyüklüğünü uygun hale getirir. Örneğin; sürekli sonuç değişkenine kıyasla kategorik değişkenleri değerlendirmek için daha büyük örneklem büyüklüğü gereklidir.

#### GÜÇ ANALİZİ (POWER ANALİZ)

Bilimsel çalışmalara dahil edilen örneklemde elde edilen sonuçların tüm popülasyon için uygunluğunu kontrol etmek gerekmektedir. Bu kontrol güç analizi ile sağlanmaktadır. Çalışmalarda gücün düşük olması yanlış yorumlamalara yol açmaktadır.<sup>28</sup>

Güç analizi çalışmaya başlamadan önce ya da çalışma verileri toplandıktan sonra da uygulanabilir. Çalışmalardan önce yapılan güç analizi, istenilen gücü elde etmek için gerekli örneklem büyüklüğünü tahmin etmek için yapılır. Veri toplandıktan sonra yapılan güç analizi ile de çalışmanın gerçek gücü hesaplanabilir.

Aslında bir testin gücünü hesaplamak, genellikle merkezi olmayan  $t$  değeri gibi merkezi olmayan dağılımların kullanılmasını gerektirir. Bunlar karmaşık hesaplamalardır. Benzer formüller oldukça fazla olmasına rağmen, tam merkezi olmayan hesaplamaları yapabilen bilgisayar yazılımlarının bulunması nedeniyle bu formüller zaman geçtikçe daha az kullanılmaktadır.<sup>29</sup>

Bu bilgisayar programları etki büyüklüğü, anlamlılık düzeyi gibi bilgiler girildiğinde istatistiksel gücü saptayabil-

mektedir.<sup>30</sup> PASS, G-power, nQuery Advisor, UnifyPow, SPSS, SAS, Minitab, Piface, Power and Precision ve STATISTICA gibi yazılımlar bu amaçla kullanılmaktadır. Bu programlara ek olarak çevrimiçi olarak güç analizi yapan web sitesine bulunmaktadır.<sup>31</sup>

#### **Çıkar çatışması**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Yazar Katkıları**

Dizayn: E.P.K.K., F.C.

Literatür taranması: E.P.K.K., F.C.

Makalenin tümünün oluşturulması için sorumluluk alınması: E.P.K.K., F.C.

Makale tesliminden önce imla ve dilbilgisi açısından yeniden incelenmesi: E.P.K.K., F.C.

Makalenin son haline onay verilmesi: E.P.K.K., F.C.

#### **Etik Onay**

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

#### **Finansal destek**

Finansal destek alınmamıştır.

#### **Bilgilendirilmiş Onam Beyanı**

Yoktur

#### Kaynaklar

1. Konşuk-Ünlü H, Aktaş-Altunay S, Altındış M. Örneklem seçimi ve güç analizi. Genç Akademisyenler İçin Bilimsel Araştırma Teknikleri ve Yayın Etiği, 1. Baskı, Altındış M (ed), Ankara, Nobel Yayınevi. 2022; 37-71.
2. Neuman WL. Social Research Methods: Qualitative And Quantitative Approaches (Seventh Ed.). Essex: Pearson Education Limited, UK, 2014.
3. Kothari CR. Research Methodology: Methods And Techniques. New Age International Publishers, New Delhi, 2004.
4. Böke K. Örneklem, Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri, 1. Baskı, Alfa Basım Yayım, İstanbul, 2009.
5. Kılıç S. Örneklem yöntemleri. Journal of Mood Disorders. 2013; 3(1): 44-6.
6. Yamane T. Temel örneklem yöntemleri. (Çev.) Esin, A., Aydın, C., Bakır, M.A & Gürbüzsel, E. 3. baskı. İstanbul: Literatür. 2010, s, 68-70.
7. Pamuk S. Arşivsel Örneklem Yöntemlerinin Arşiv Serileri/Sınıfları Üzerinde Uygulanması. Bilgi ve Belge Araştırmaları. 2017; (8): 1-41.
8. Mertens DM. Research And Evaluation in Education And Psychology: Integrating Diversity With Quantitative, Qualitative, And Mixed Methods. Sage, New York, 2014.
9. Metintaş S., Atay E. Dermatolojik Hastalıklarda Araştırma Yöntemleri. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2019; 4: 1-26.
10. Suri H. Purposeful Sampling in Qualitative Research Synthesis. Qualitative Research Journal. 2011; 11(2): 63-75.
11. Patton MQ. Qualitative Research. New York: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
12. Yağar F, Dökme S. Niteliksel Araştırmaların Planlanması: Araştırma Soruları, Örneklem Seçimi, Geçerlik ve Güvenirlilik. Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018; 3(3): 1-9.
13. Shuster JJ. Boca Raton, FL: CRC Press; Handbook of sample size guidelines for clinical trials, 1990.
14. Altman DG. London, UK: Chapman and Hall; Practical statistics for Medical Research, 1991.
15. Wittes J. Sample size calculations for randomized controlled trials. Epidemiol Rev. 2002; 24: 39-53.
16. Desu M, Raghavarao D. Boston, MA: Academic Press, Inc; Sample size methodology, 1990.
17. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.), Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum, 1988.
18. [https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/30757/mod\\_resource/content/0/5\\_Örneklem%20Yöntemleri%20ve%20Örneklem%20Büyükklüğü.pdf](https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/30757/mod_resource/content/0/5_Örneklem%20Yöntemleri%20ve%20Örneklem%20Büyükklüğü.pdf)
19. Bryman A, Bell E. Business Research Methods, Oxford, Oxford University Press, 2003.
20. Taherdoost H. Determining Sample Size; How to Calculate Survey Sample Size. International Journal of Economics and Management Systems. 2017; 2: 237-239.
21. Bartlett JE, Kotrlik JW, Higgins CC. Organizational Research: Determining Appropriate Sample Size in Survey Research. Learning and Performance Journal. 2001; 19: 43-50.
22. Taherdoost H. Determining Sample Size; How to Calculate Survey Sample Size. International Journal of Economics and Management Systems. 2017; 2: 237-239.
23. Gill J, Johnson P, Clark M. Research Methods for Managers, SAGE Publications, 2010.
24. Suresh K, Chandrashekhara S. Sample size estimation and power analysis for clinical research studies. J Hum Reprod Sci. 2012; 5(1): 7-13.
25. Agresti A. Categorical data analysis. John Wiley and Sons, New York, 1990.
26. Lwanga SK and Lemeshow S. Sample Size Determination in Health Studies: A Practical Manual. WHO, Geneva. 1991, pp, 1-3.
27. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York, NY: Wiley, 1981, pp, 45.
28. Murphy KR, Myers B. Statistical Power Analysis, a Simple and General Model for Traditional and Modern Hypothesis Test. London: Lawrence Erlbaum Associates. 2004:55-68.
29. Lenth RV. Statistical power calculations. J Anim Sci. 2007; 85(E. Suppl.): E24-E29
30. Cozby P, Bates S. Methods in Behavioral Research. New York: McGraw-Hill; 2012, pp, 262-74.
31. Çapık C. İstatistiksel Güç Analizi ve Hemşirelik Araştırmalarında Kullanımı: Temel Bilgiler. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014; 17: 4



## Bir İlaç Monografi; Sefiderokol

## A Drug Monograph; Cefiderocol

Betül Kars<sup>1</sup>, Sevil Öztaş<sup>2</sup>, Mustafa Altındış<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya

<sup>2</sup> Karabük Üniversitesi SHMYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, Karabük

<sup>3</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya

ORCID ID: Betül Kars: <https://orcid.org/0000-0003-0472-2863>, Sevil Öztaş: <https://orcid.org/0000-0002-4134-1587>

Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sevil Öztaş, e-posta / e-mail: [svl\\_oztas@hotmail.com](mailto:svl_oztas@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 09-04-2023

Kabul Tarihi / Accepted: 16-04-2023

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2023

Kars B, Öztaş S, Altındış M. A drug monograph; cefiderocol, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2023; 7(1):9-25

## Öz

Gün geçtikçe artan antibiyotik direnç ve özellikle gram negatif bakterilerdeki karbapenem direnci endişe verici boyutlardadır. Güvenli alternatif tedavi seçenekleri arayışı devam etmektedir. Sefiderokol, hücre girişini kolaylaştırmak ve yüksek periplazmik konsantrasyonlar elde etmek için bakteriyel demir transport mekanizmasını kullanan yeni bir siderofor sefalosporindir. Temel bakterisidal aktivitesi diğer  $\beta$ -laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak peptidoglikan sentezinin dolayısıyla hücre duvarının inhibisyonu ve hücre ölümüne yol açması iledir. Sefiderokolün sınıf A, B, C ve D olmak üzere dört Ambler sınıfında hem serin hem de metallo- $\beta$ -laktamazlar tarafından hidrolize karşı kararlılığı gösterilmiştir. Aynı zamanda efflüks pompası aracılı direnç ve porin mutasyonları sefiderokol üzerinde sınırlı etkilidir. Karbapenem dirençli Enterobacterales, karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* gibi çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar dahil gram negatif bakterilere karşı geniş bir invitro etkinliğe sahiptir. Piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonları, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, hastane kökenli bakteriyel pnömoni ve ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni gibi komplike vakaların tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır. Komplike üriner sistem enfeksiyonları için önerilen sefiderokol dozu 7- 14 gün boyunca her 8 saatte bir 2 gram, komplike intraabdominal enfeksiyonlar için, 5- 14 gün boyunca her 8 saatte bir 2 gramdır ve 3 saatlik infüzyon olarak uygulanması önerilir. Sefiderokol böbrekler tarafından değişmeden atılır ve klerens, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle hem artmış renal klerens için hem de orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Diğer sefalosporinlere benzer yan etki profilleri olmakla beraber iyi tolere ediliyor görünmekte olup diğer antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde uygun bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler** Antibiyotik direnci, karbapenem, sefiderokol, sefalosporin

## Abstract

*Increasing antimicrobial resistance and especially carbapenem resistance in gram-negative bacteria are at alarming levels. The search for safe alternative treatment options continues. Cefiderocol is a new siderophore cephalosporin that uses the bacterial iron transport mechanism to facilitate cell entry and achieve high periplasmic concentrations. Its main bactericidal activity, like other  $\beta$ -lactam antibiotics, is by binding to penicillin-binding proteins, inhibiting peptidoglycan synthesis, thus inhibiting the cell wall and causing cell death. The stability of cefiderocol to hydrolysis by both serine and metallo- $\beta$ -lactamases has been demonstrated in four Ambler classes, classes A, B, C, and D. At the same time, efflux pump-mediated resistance and porin mutations have limited effects on cefiderocol. It has broad in vitro activity against gram-negative bacteria including carbapenem-resistant Enterobacterales, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, multidrug-resistant microorganisms such as *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. Its efficacy has been proven in the treatment of complicated cases such as complicated urinary tract infections including pyelonephritis, complicated intra-abdominal infections, hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. The recommended dose of cefiderocol for complicated urinary tract infections is 2 grams every 8 hours for 7-14 days, for complicated intra-abdominal infections, it is 2 grams every 8 hours for 5-14 days, and it is recommended to be administered as a 3-hour infusion. Cefiderocol is excreted unchanged by the kidneys and clearance is related to creatinine clearance. Therefore, dose adjustment is necessary both for increased renal clearance and in patients with moderate to severe renal impairment. Although it has similar side-effect profiles to other cephalosporins, it appears to be well tolerated, suggesting that it may be a suitable option in the treatment of infections caused by bacteria resistant to other antibiotics.*

**Keywords** Antibiotic resistance, carbapenem, cefiderocol, cephalosporin

## GİRİŞ

Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) gram negatif bakteriler, komplike üriner sistem enfeksiyonu, komplike intraabdominal enfeksiyon, nozokomiyal pnömoni ve sepsis gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır.<sup>1</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), karbapenem dirençli *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarını ve üçüncü kuşak sefalosporin dirençli *Enterobacterales*'i, yeni tedavilere acilen ihtiyaç duyulan kritik patojenler olarak belirlemiştir.<sup>2</sup> Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention/ CDC), genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten ve ÇİD *P. aeruginosa*'yı ciddi tehdit, karbapenem dirençli *Enterobacterales* (CRE) ve karbapenem dirençli (CR) *A. baumannii*'yi acil tehdit olarak tanımlamıştır.<sup>3</sup> CDC 2019 yılında dirençli enfeksiyon etkenleri ile mortalite oranlarını CR *Acinetobacter* için %33 (8,500 yatan hasta & 700 ölüm), ÇİD *P. aeruginosa* için %29 (32,600 yatan hasta & 2,700 ölüm), GSBL üreten *Enterobacterales* için %50 (197,400 yatan hasta & 9,100 ölüm) ve CRE için 13100 yatan hasta, 1100 ölüm ve vaka sayısında artış olarak bildirmiştir.<sup>3</sup> Karbapenemler, gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar için en güvenilir son çare ilaçlar olarak kabul edilirler.<sup>4</sup> CRE, penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler dahil olmak üzere tüm  $\beta$ -laktam ajanlara karşı dirençlidir. Benzer şekilde, ÇİD *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* gibi non-fermenter mikroorganizmaların çoğu sefalosporinler, penisilinler, florokinolon ve  $\beta$ -laktam olmayan bileşiklere karşı genellikle dirençlidir. Bu dirençli etkenlerle enfekte hastaların tedavileri oldukça zorlayıcı olmakta, mortalite ve morbidite artmaktadır.<sup>5</sup> Karbapenem direncinin tüm kıtalarda ortaya çıkması ve hızla yayılması, küresel bir halk sağlığı sorunudur.<sup>5</sup> Bilinen veya mevcut direnç mekanizmalarından etkilenmeyen yeni yapısal antibiyotik sınıflarına acil ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>4</sup>

Gram negatif bakterilerde karbapenem direnç mekanizmaları; kazanılmış  $\beta$ -laktamazlar, kromozomal  $\beta$ -laktamazların aşırı ekspresyonu, porin proteinleri gibi dış membran proteinlerindeki mutasyonlar, hedef modifikas-

yonlar ve efluks pompaları aracılığı ile gelişebilmektedir. Fakat bunlardan en önemlisi ve en çok görüleni kazanılmış  $\beta$ -laktamazlardır.<sup>6</sup>

Karbapenem dirençli *Enterobacterales* ve ÇİD gram negatif basil ile enfekte kritik durumdaki hastaları tedavi etmek için mevcut olan antimikrobiyal ajanlar arasında kolistin, aminoglikozidler, tigesiklin, seftazidime-avibaktam, seftolozan-tazobaktam, meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam yer almaktadır. Fakat bu ajanlarla tedavide, önemli toksisiteler, artmış direnç ve bir veya daha fazla  $\beta$ -laktamaz enzim sınıfına karşı inaktivite söz konusudur.<sup>7</sup>

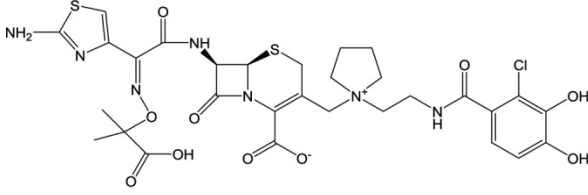
Yeni nesil antimikrobiyallerden sefiderokol aerobik gram negatif bakterilere karşı etkili bir siderofor sefalosporindir.<sup>8</sup> Ekim 2019'da idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) tedavisi için ve Eylül 2020'de hastane kökenli bakteriyel pnömoni ve ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration/ FDA) onayı almıştır.<sup>7</sup> Gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda yetişkinlerin tedavisi için Avrupa Birliği'nde de onaylanmıştır.<sup>9</sup>

### 1. Sefiderokolun Kimyasal yapısı

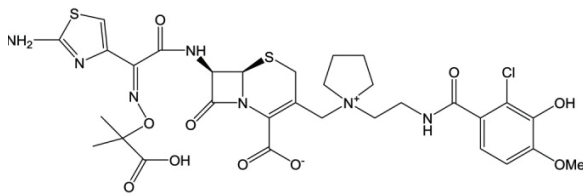
Sefiderokol (eski adı S-649266), dış membrana nüfuz etmek ve periplazmik boşluğa girmek için bakteriyel sideroforları kullanan yeni bir katekol ikameli siderofor sefalosporindir.<sup>10</sup> BAL30072, MC-1 ve SMC-3176 gibi diğer siderofor konjuge monobaktam antibiyotikler bir dihidroksipiridon sideroforuna konjuge iken, sefiderokolün katekol parçasına sahip olması diğerleri ile yapısal farklılık oluşturmaktadır.<sup>10</sup> Sefiderokol, C-3 yan zincirinde antibakteriyel aktiviteyi ve  $\beta$ -laktamazlara karşı stabiliteyi geliştiren pirolidinyum grubuna sahip olması bakımından sefepime benzer. Aynı zamanda C-7 yan zincirinde dış membrandan geçişi iyileştiren bir karboksipropan-oksimino grubuna sahip olması nedeni ile seftazidime benzer<sup>10</sup> (Şekil 1.A).

Şekil 1. Sefiderokolün kimyasal yapısı (A, B, C)<sup>11</sup>

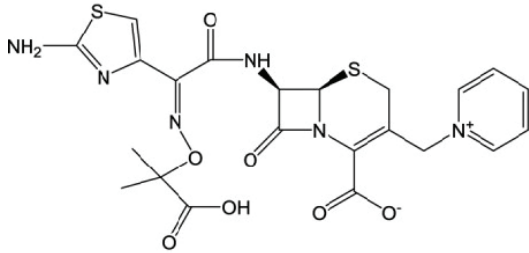
A. Sefiderokol



B. Sefiderokol katekol 3-metoksi



C. Seftazidim



Şekil 1 11 numaralı kaynaktan düzenlenmiştir.

*E. coli* tarafından üretilen enterobaktin ve *P. aeruginosa* tarafından üretilen piyoverdin de doğal sentezlenen katekol ikameli moleküllerdir.<sup>12</sup> C-7 yan zinciri olarak bir aminotiazolilasetik asit türevi, bilinen bir sefalosporin çekirdeği ACLE.HCl (7-amino-3-klorometil-3-sephem-4-karboksilat p metoksibenzil ester hidroklorür) veya ACLH.HCl (7-amino-3-klorometil-3-sephem-4-karboksilat benzhidril ester hidroklorür) ile birleştirilmiş ve ardından yeni bir sefalosporinin öncüsünü oluşturmak üzere C-3 yan zinciri olarak bir tersiyer amin ile kuaternizasyon gerçekleştirilmiştir<sup>12</sup> (Şekil 1.A, 1.C).

## 2. Sefiderokolun Etki Mekanizması

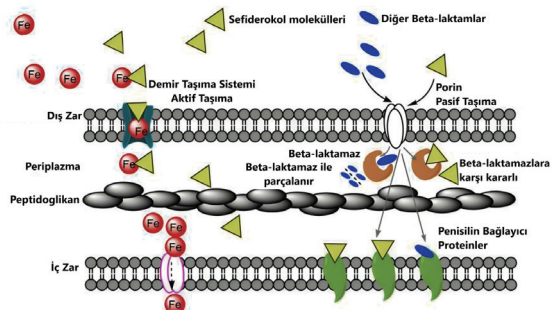
Sefiderokol, bakteriyel siderofor demir transport sistemi

ile aktif transportla ve dış membran porin kanallarından pasif difüzyonla gram negatif bakterilerin periplazmik boşluğuna taşınmaktadır.<sup>10,11,13</sup> Diğer  $\beta$ -laktamların çoğu, gram negatif bakterilerin dış membranını porin kanalları ile pasif difüzyonla geçerken sefiderokol demir transport sistemlerini de kullanır<sup>13</sup> (Şekil 2). *P. aeruginosa*'daki demir taşıyıcı *PiuA* ve *E. coli*'deki *CirA* ve *Fiu*'nun sefiderokolün dış membran boyunca taşınmasını kolaylaştırdıkları gösterilmiştir.<sup>14</sup> İçeri girdikten sonra sefiderokol, diğer oksimino sefalosporinlere benzer şekilde başta PBP3 olmak üzere PBP'lere bağlanır ve peptidoglikan hücre duvarı sentezini inhibe ederek hücre ölümüne neden olur.<sup>11,13,14</sup>

Şekil 2. Sefiderokolün bakteri hücre sine girişi<sup>15</sup>

Gram negatif bakterilerde sefiderokolün PBP inhibisyon profilini değerlendiren çalışmalar, *P. aeruginosa* ve *E. coli*'de sefiderokolün PBP3'ün yanı sıra PBP1a, PBP1b ve PBP2'yi de inhibe ettiğini ve *K. pneumoniae*'nin PBP2'sine de afinitesi olduğunu göstermiştir.<sup>14</sup>

Sefiderokol yapısal olarak seftazidim ve sefepim ile ilişkilidir. Her üç bileşik de C-7'de  $\beta$ -laktamlara karşı stabilite sağlayan bir aminotiazol halkasına sahipken, sefiderokol C-3'te demir bağlayıcı bir siderofor görevi gören bir katekol yan zincirine sahiptir (Şekil 1.A). Böylece, bakteriyel sideroforunu taklit eder, ferrik demir ile şelatlı komplekslerin oluşumunu kolaylaştırır ve bir 'Truva atı' gibi hücre girişi kazanmaktadır<sup>10,11</sup> (Şekil 2).



Şekil 2 15 numaralı kaynaktan düzenlenmiştir

### 3. Sefiderokol Farmakokinetiği

Sefiderokol, 100-4000 mg doz aralığında lineer farmakokinetik göstermiştir.<sup>9</sup> Diğer sefalosporinlere benzer şekilde, sefiderokol için farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) indeksi, doz aralığı sırasında zamansız ilaç konsantrasyonlarının organizma minimum inhibisyon konsantrasyonunu (MİK) aşan yüzdesidir. Standart sefiderokol dozu, kreatinin klerensi  $\leq 60$  mL/dk olan hastalar için önerilen doz ayarlamalarıyla birlikte, her 8 saatte bir 3 saatlik infüzyon şeklinde uygulanan 2g'dır ve böbrek klerensi artmış olan hastalar için sıklığın ayarlamaları her 6 saatte bir artırılması şeklindedir (CLCR  $\geq 120$  mL/dk).<sup>7</sup> Her 8 saatte bir 2 g'lık/ 3 saatlik infüzyonları veya böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmış dozajı takiben, sefiderokolün ortalama maksimum plazma konsantrasyonu komplike üriner sistem enfeksiyonlarında 115 mg/L ve nozokomiyal bakteriyel pnömoni veya ventilatör ilişkili pnömoni enfeksiyonunda 111 mg/L'dir. Sıfırdan 24'e kadar plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki alan komplike üriner sistem enfeksiyonlarında 1944 ve nozokomiyal bakteriyel pnömoni veya ventilatör ilişkili pnömoni enfeksiyonunda 1773 mg. saat/L'dir.<sup>16</sup>

Sefiderokolün beyin omurilik sıvısına penetrasyonu ile ilgili veriler şu anda eksiktir ve %40-60'ı başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır.<sup>9,17</sup> Sefiderokolün farelerde protein bağlanma oranı %38 olarak bulunurken, insanlarda in vitro plazma proteinlerine bağlanma oranı başta albümin olmak üzere toplam %57,8 bulunmuştur.<sup>17</sup> Renal fonksiyon, sefiderokolün farmakokinetiğinin ana belirleyicisidir.<sup>17</sup> Sefiderokol minimal düzeyde metabolize edilir ve esas olarak böbreklerden atılır.<sup>9,16</sup> Bir gramlık tek bir sefiderokol dozunun bir saatte infüze edilmesinden sonra sefiderokol, toplam radyoaktivite için plazma konsantrasyon zaman eğrisinin %92,3'ünü oluşturur ve toplam radyoaktivitenin %98,6'sı idrarla atılır. Sefiderokolün tahmini geometrik ortalama klerensi 5,18 L/saat ve eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saattir.<sup>9</sup> Ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni hastalarında akciğer penetrasyonunun iyi olduğu belirlenmiştir.<sup>18</sup> Diğer sefalosporinlere

benzer şekilde, sefiderokol için FK/FD indeksi, serbest ilaç konsantrasyonlarının dozaj aralığı boyunca organizma MİK'ini (%T>MİK) aşma yüzdesidir.<sup>7</sup> Böbrek fonksiyonunun sefiderokol farmakokinetiği üzerinde etkisi önemlidir. Kreatinin klerensi orta düzeyde ([CLCR]  $\geq 30$  -  $< 60$  mL/dk veya 30-59 mL/dk) ise veya böbrek fonksiyonları önemli derecede bozulmuş, hemodiyaliz alan veya böbrek yetmezliği (CLCR  $< 15$  mL/dak) durumlarında (CLCR  $\geq 15$  -  $< 30$  mL/dk veya 15-29 mL/dk) sefiderokol dozu azaltılmalıdır. Artmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda (CLCR  $\geq 120$  mL/dk) doz artırılmalıdır.<sup>9,17</sup> Standart sefiderokol dozu her 8 saatte bir 3 saatlik infüzyon şeklinde 2g olarak uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi  $\leq 60$  mL/dk olan hastalar için doz ayarlaması gerektirir ve renal klerensi artmış hastalar için (CLCR  $\geq 120$  mL/dk) sıklık artırılarak 6 saatte bir olacak şekilde uygulanmalıdır.<sup>9</sup>

Karaciğer yetmezliğinin sefiderokolün farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur. Pnömonili kritik hastalarda yapılan bir analizde pulmoner epitel sıvısı içinde yüksek oranda hedefe ulaşıldığı gözlemlenmiştir.<sup>7,17</sup>

Yapılan bir faz 3 klinik çalışmasında karbapenem dirençli *Enterobacterales* enfeksiyonlu hastaların mortalite oranları MİK sonuçları ile karşılaştırılmış ve MİK sonuçlarının mortalite ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Kısaca, sefiderokol ile tedavi edilen enfekte hastaların klinik sonuçları, sefiderokol MİK değerleri ile ilişkili görülmemektedir.<sup>17</sup> Önerilen sefiderokol dozlarının kullanılması yetersiz FK/FD optimizasyonunun başarısızlıklarını ortadan kaldırmaktadır.<sup>7</sup>

### 4. Sefiderokol Farmakodinamiği

Diğer  $\beta$ -laktam antibiyotiklere benzer şekilde, sefiderokol zamana bağlı öldürme aktivitesi gösterir ve sefiderokolün etkinliğini öngören FK/FD, serbest ilaç konsantrasyonlarının MİK'in üzerinde olduğu dozlama aralığının yüzdesidir (%T>MİK).<sup>17,18</sup> Gram negatif izolatlar için  $\leq 4$   $\mu\text{g/ml}$ 'lik bir MİK sefiderokol varlığında yeterli bakteriyel azalma sağlayacağı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>19</sup> Ayrıca in-

füzyon süresinin uzatılması etkinliğini artırmaktadır. Bu durum fare solunum yolu modelinde gösterilmiştir. Bu modelde, MİK değeri 4 µg/mL olan bir CR *K. pneumoniae* suşuna karşı %fTMİK değerleri, sefiderokolün bir ve üç saatlik infüzyonlarında uygulandığında sırasıyla %75 ve %100 olarak bulunmuştur.<sup>17</sup>

*P. aeruginosa* suşlarını içeren bir murin femur ve akciğer enfeksiyon modelinde, statik bir etki için gereken %fTMİK ve 1- log10 azalması, sefepim için %62 ve %88, sefiderokol için %47 ve %58 olarak bulunmuştur. 1- log10 azalması için %88,1 ± %3,4 gerektiren *A. baumannii* suşları hariç, *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa* dahil olmak üzere CR suşlarda 1- log10 azalması için benzer hedefler gerektirmiştir. Bu fark, *A. baumannii*'nin neden olduğu bu tür enfeksiyonların tedavisinde daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğunun göstergesi olabilir.<sup>19</sup>

Farklı bir çalışmada sefiderokol MİK değerleri 0,25- 16 mg/L arasında değişen ve %98'i ≤ 4 mg/L olan *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *Enterobacterales*'i içeren 1260 klinik izolat çalışma kapsamına alınmıştır.<sup>20,21</sup> Normal böbrek fonksiyonuna (GFR ≥ 90 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) sahip simüle edilmiş deneklerde, vakaların en az %90'ında 2 g 8 saatte bir, 3 saatlik infüzyon ile ≥ %75 fT> MİK elde edilmiştir. Orta şiddette böbrek hasarı olanlarda (GFR 30- <60 mL/dk/ 1,73 m<sup>2</sup>) 1,5 g, 8 saatte bir, 3 saatlik infüzyon ve şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (GFR 15-<30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) 1 g 8 saatte bir, 3 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmış ve deneklerin %90'ında ≥ %75 fT> MİK'e ulaşılmıştır. Hemodiyaliz alan son dönem böbrek yetmezliği bulunan simüle edilmiş deneklerde 0,75 g sefiderokol 12 saatte bir, 3 saatlik infüzyon olarak uygulanmış ve deneklerin en az %90'ında ≥ %75 fT> MİK elde edilmiştir. Oysa CLCR ≥ 120 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan vakalarda hedefe ulaşmak için 2 g 6 saatte bir, 3 saatlik infüzyon gereklidir. Çalışma, bir saatlik infüzyonlarla kabul edilebilir hedef kazanımı bulmasına rağmen, yazarlar, kritik hastalar da dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlar için sefiderokolün potansiyel kullanımına dayalı olarak uzatılmış 3 saatlik infüzyonu

desteklemiştir.<sup>22</sup>

Kawaguchi ve ark. simülasyon yöntemlerini, enfekte hastaları içeren popülasyon-PK verilerini ve 0,004 mg/L-8 mg/L arasında değişen gram negatif patojenlerin sefiderokol MİK'lerini (MİK50=0.06 mg/L, MİK90=1 mg/L) kullanarak hedefe ulaşmayı tahmin etmişlerdir.<sup>23</sup> Bu durumda da, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmış 2 g, 8 saatte bir, 1 saatlik infüzyon simüle edilmiş dozlarla tüm deneklerde ≥ %75 fT> MİK hedefine ulaşılmıştır.<sup>23</sup>

### 5. Sefiderokolün *in vitro* etkinliği

Sefiderokol gram pozitif ve anaerobik mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkinliğe sahip değildir.<sup>9,24</sup> *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* gibi non-fermentatif basiller ve *Enterobacterales* dahil olmak üzere ÇİD gram negatif basillere karşı önemli antibakteriyel etkinlik göstermektedir.<sup>25</sup> Sefiderokol ayrıca *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* ve *Bordetella parapertussis*'e ve doğası gereği ÇİD *Elizabethkingia meingoseptika*'ya karşı *in vitro* etki göstermiştir.<sup>24</sup>

Seftazidim gibi diğer sefalosporinlere benzer şekilde sefiderokol, özellikle PBP3'e yüksek bağlanma afinitesinin sonucu olarak 4 ana bakteriyel patojen olan *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A.baumannii*'ye karşı zaman öldürme eğrisi deneylerinde güçlü *in vitro* bakterisidal etki göstermiştir.<sup>14</sup>

Sefiderokol ve karşılaştırma ajanlarının *in vitro* antimikrobiyal etkinliği, SIDERO-WT-2014 sürveyans çalışmasının bir parçası olarak Kasım 2014 ile Ekim 2015 arasında Avrupa ve Kuzey Amerika'da toplanan 9205 yeni klinik izolata karşı belirlenmiştir. Bu çalışmada, Avrupa ve Kuzey Amerika'dan gelen meropenem dirençli (MİK≥2 µg/mL) *Enterobacterales* izolatlarına karşı sefiderokol MİK90 değerleri Avrupa ve Kuzey Amerika için sırasıyla 4 ve 1 µg/mL bulunmuştur. Meropenem duyarlı olmayan (MİK ≥4 µg/mL) *P. aeruginosa* için sırasıyla 1 ve 0,5 µg/mL ve meropenem duyarlı olmayan (MİK≥4 µg/mL) *A. baumannii*



için her iki bölgeden izolatlar için 1 µg/mL olmuştur. Sefiderokol MİK'leri, meropenem duyarlı olmayan izolatların genel koleksiyonuna karşı ≤0,002 µg/mL-64 µg/mL arasında değişmiştir.<sup>26</sup>

Dünya çapında 2014-2016 yıllarında 52 ülkede yapılan farklı bir çalışmada CR *Enterobacterales* (n = 1022), ÇİD *A. baumannii* (n = 368), ÇİD *P. aeruginosa* (n = 262), *S. maltophilia* (n = 217) ve *B. cepacia* (n = 4) suşlarında se-

fiderokolün etkinliği değerlendirilmiştir. Karbapenem dirençli *Enterobacterales* izolatlarının sefiderokol MİK'leri 0,004 - 32 µg/mL arasında değişirken MİK90 değeri 4 µg/mL bulunmuş ve izolatların %97'sinin (991/1.022) sefiderokol MİK'leri ≤4 µg/mL olarak belirlenmiştir. ÇİD *A. baumannii*, ÇİD *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* için sefiderokol MİK90 değerleri sırasıyla 8, 1 ve 0,25 µg/mL olmuş ve sırasıyla %89,7 (330/368), %99,2 (260/262) ve %100'ünde (217/217) izolatların sefiderokol MİK değerleri ≤4 µg/mL

Tablo 1. Mikroorganizma türlerine göre sefiderokolün MİK50-MİK90 değerlerinin seftazidim-avibaktam ve meropenem ile karşılaştırılması<sup>20,22,27</sup>

Gram negatif aerop bakteriler	Sefiderokol			Seftazidim-avibaktam		Meropenem	
	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	Range	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>Enterobacterales</i> (tümü)	0,12	1	≤ 0,002-8	0,12	0,5	≤ 0,06	0,12
Meropenem dirençli	1	4	0,008-32	1	> 64	16	> 64
KPC-üretenler	1	4	0,004-32	1	4	32	> 64
<i>Escherichia coli</i>	0,06	0,5	≤ 0,002-4	0,12	0,25	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0,12	0,5	≤ 0,004-8	0,25	0,5	≤ 0,06	0,12
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,06	0,25	≤ 0,002- 2	0,12	0,25	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (tümü)	0,12	2	≤ 0,06-8	0,25	1	≤ 0,06	8
Seftazidim-avibaktam dirençli	2	4	0,25-16	64	64	32	64
Meropenem dirençli	1	4	≤ 0,03-8	8	64	8	32
KPC-üretenler	1	2	0,03-64	2	4	> 16	> 16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (tümü)	0,06	0,5	≤ 0,002-8	2	8	0,5	8
Çoklu İlaç Dirençli	0,25	1	≤ 0,002-32	32	> 64	32	> 64
Seftazidim-avibaktam duyarlı olmayanlar	0,12	1	≤ 0,002-4	16	64	16	64
Seftozolan-tazobaktam duyarlı olmayanlar	0,25	4	0,004-8	8	64	16	32
Meropenem duyarlı olmayanlar	0,25	1	0,008-4	8	64	8	16
<i>Acinetobacter baumannii</i> (tümü)	0,12	1	≤ 0,002-64	16	> 64	32	> 64
Meropenem duyarlı olmayanlar	0,25	1	≤ 0,002-64	32	> 64	64	> 64
Çoklu İlaç Dirençli	0,25	8	0,015- >256	32	> 64	64	> 64
<i>Burkholderia cepacia</i>	0,008	0,016	0,002-0,016	NA	NA	4	8
<i>Citrobacter freundii</i>	0,06	0,25	≤ 0,002-1	0,12	0,5	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Citrobacter koseri</i>	0,25	0,5	0,06-2	0,12	0,12	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Enterobacter asburiae</i>	0,25	1	≤ 0,06-0,5	0,25	0,5	≤ 0,06	0,12
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,25	1	≤ 0,03- 64	0,25	1	≤ 0,06	0,125
<i>Serratia liquefaciens</i>	0,06	0,12	0,015-0,25	0,25	0,5	≤ 0,06	0,12
<i>Serratia marcescens</i>	≤ 0,06	0,5	≤ 0,002- >64	0,12	0,5	≤ 0,06	0,12
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,06	0,5	≤ 0,002-4	16	64	> 64	> 64
Siprofloksasin duyarlı olmayanlar	0,06	0,5	0,002-2	Veri yok	Veri yok	Veri yok	Veri yok
Kolistin duyarlı olmayanlar	0,12	0,5	0,002-2	Veri yok	Veri yok	Veri yok	Veri yok

olduğu görülmüştür. *B. cepacia* için sefiderokol MİK'leri 0,004 - 8 µg/mL arasında değişmiştir (1.801/1.873). Çalışma sonunda sefiderokolün, CR *Enterobacterales*, ÇİD *A. baumannii*, ÇİD *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* ve *B. cepacia* izolatlarının dünya çapında 2014-2016 yıllarındaki klinik izolatlar karşı güçlü invitro etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır.<sup>27</sup> Sefiderokolün çeşitli çalışmalardan derlenmiş MİK90-MİK50 değerlerinin seftazidim-avibaktam ve meropenemle karşılaştırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada sefiderokol (MİK90, 4µg/mL), CRE izolatlarına karşı sefepim, seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktamdan >16 kat daha güçlü bulunmuştur.

ÇİD *A. baumannii*'ye karşı, sefiderokol (MİK90, 8µg/mL), sefepim, seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktamdan >8 kat daha güçlü bulunmuştur. Yalnızca kolistin (MİK90, 1µg/mL), ÇİD *A. baumannii*'ye karşı sefiderokol- den daha güçlü etki gösterdiği görülmüştür. ÇİD *P. aeruginosa*'ya karşı MİK90 değeri 1µg/mL olarak bulunmuştur. Bu, sefepim, seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktama göre >64 kat daha güçlü ve kolistin etkisine ise benzerlik göstermektedir. Sefiderokol, *S. maltophilia*'ya (MİK90, 0,25µg/mL) karşı güçlü etki gösterirken, karşılaştırılan ajanların tümünün etkisiz olduğu görülmüştür.<sup>27</sup> New York'ta yapılan farklı bir çalışma da *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'nin %99,6'sında sefiderokol MİK'leri ≤4 mg/L de etkinlik göstermiştir. MİK'ler, *P. aeruginosa* için bildirilen bulgularla tutarlı bulunmuştur. Ayrıca sonuçların sefalosporin veya karbapenem direncinin gelişmesinden önemli ölçüde etkilenmediği belirlenmiştir. Benzer şekilde, *A. baumannii* için genel MİK90 değerleri 1-2 mg/L ve karbapenem dirençli izolatlar için 8 mg/L olarak bildirilmiştir.<sup>28</sup>

Dünya genelinde (42 ülke) 2000'den 2016'ya kadar toplanan gram negatif çoklu direnç mekanizmaları bulunan mikroorganizmalar üzerinde yapılan bir çalışmada tüm örnekler için sefiderokolün MİK90 değeri 2 mg/L iken, karşılaştırmalı ilaçlar olan seftolozan-tabobaktam için >64,

meropenem için >64, seftazidim için >64, seftazidim-avibaktam için >64, amikasin için >64, aztreonam için >32, sefepim için >16, siprofloksasin için >4, kolistin için 8, tigesiklin için 2 mg/L olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada sefiderokolün farmakokinetik parametrelerinin (doku difüzyonu ve böbrek yetmezliğinde kullanım) kolistin ve tigesikline göre çok daha uygun olduğu vurgulanmış, bu durumun ÇİD enfeksiyonların tedavisinde sefiderokolün önemli bir seçenek olabileceği belirtilmiştir.<sup>29</sup>

Kuzey Amerika ve Avrupa'da 2014'ten 2019'a kadar toplanan *Enterobacterales* izolatları üzerinde yapılan araştırmada örneklerin MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 0,12 ve 1 µg/mL bulunmuştur. Sefiderokol, ≤4 µg/mL'lik bir MİK ile tüm *Enterobacterales* izolatlarının %99,8'ini inhibe etmiştir. Meropenem dirençli izolatların %96,7'si sefiderokole duyarlı bulunurken, seftazidim-avibaktamın (%77), sefepimin (%8,7), seftolozan-tazobaktamın (%7,8) ve siprofloksasinin (%7,8) duyarlı olduğu belirlenmiştir. Sefiderokol, en etkili ilaca kıyasla ≥%20 daha yüksek bir duyarlılık yüzdesi göstermiştir. Bu çalışmada 263 (%91,6) seftazidim-avibaktam dirençli (MİK, ≥16 µg/mL) *Enterobacterales* ve 2.658 seftolozan-tazobaktam-dirençli (MİK, ≥4 µg/mL) *Enterobacterales* izolatının %97,7'si sefiderokole duyarlı olarak bulunmuştur.<sup>30</sup>

SENTRY Antimikrobiyal Gözetim Programı kapsamında, 2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'dan 19 ülkeden toplanan 11433 gram negatif klinik izolat, sefiderokolün invitro etkisi yönünden test edilmiş ve MİK50- MİK90 değerleri *Enterobacterales* izolatlarında 0,06-0,5 mg/L, CRE izolatlarında 0,5-4 mg/L, *P. auroginosa* izolatlarında 0,12-0,5mg/L, yaygın ilaç dirençli *P. auroginosa* izolatlarında 0,12-1mg/L, *Acinetobacter* izolatlarında (586'sı *A. baumannii* - 64'ü *A. calcoaceticus* kompleks) 0,25-1mg/L olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada diğer antimikrobiyal ajanlarla sefiderokolün etkisi karşılaştırılmış *Enterobacterales* izolatlarına karşı sefiderokol duyarlılığı %99,8, karşılaştırılan ajanlardan duyarlılığı en yüksek olan ajan ise >%94 olarak bulunmuştur. *Enterobacterales*

izolatlarında meropenem-vaborbaktam dirençli izolatların %95,1'ine, imipenem-relebaktam dirençli izolatların %95,9'una, seftazidim-avibaktam dirençli izolatların %89,2'sine ve piperasilin-tazobaktam dahil bu üç kombine ilaca birlikte dirençli bulunan izolatlar karşı sefiderokolün duyarlılığı %91,3 bulunmuştur. Tüm *P. aeruginosa* izolatlarına karşı en aktif antimikrobiyal ajan %99,6 oranı ile sefiderokol olmuş, imipenem-relebaktam ve seftazidim-avibaktam %96,4, seftolozan-tazobaktam %96,1 olarak bulunmuştur. Yaygın ilaç dirençli *P. auroginosa* izolatlarında karşılaştırma yapılan ajanlardan en yüksek duyarlılık %73 iken sefiderokol duyarlılığı %97,3 olarak saptanmıştır. İmipenem-relebaktam, seftazidim-avibaktam, seftolozan-tazobaktam ve piperasilin-tazobaktamın tümüne dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında sefiderokolün duyarlılığı %100 olmuştur. *Acinetobacter* izolatlarında (586'sı *A. baumannii* – 64'ü *A. calcoaceticus* kompleksi) karşılaştırma ajanlarında en yüksek duyarlılık %53'te kalırken sefiderokol duyarlılığı %97,7 olmuştur. Meropenem dirençli *Acinetobacter* izolatlarının sefiderokol duyarlılığı %95,8, kolistin duyarlılıkları %76,4 olmuştur. Diğer karşılaştırma ajanlarında en yüksek duyarlılık %9'da kalmıştır. *S. maltophilia* izolatlarında sefiderokol duyarlılığı %100 olarak bulunurken, diğer etkin ajanlar olan levofloksasin duyarlılığı %82,5, minosiklin duyarlılığı %99,4 ve trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığı %97,9 olarak belirlenmiştir. Sefiderokolün ABD ve Avrupa izolatlarına karşı etkinlikleri çok benzer bulunmuştur. Sonuçların yüksek duyarlılıkta bulunması, sefiderokolün OXA-48 benzeri karbapenemazlar ve metallo-β-laktamazları içeren β-laktamaz ve β-laktamaz inhibitörlerine dirençten sorumlu enzimler tarafından hidrolize ya da porin mutasyonlarına karşı artmış stabilitesi ile ilişkili olabilir.<sup>31</sup>

SIDERO-WT-2014 sürveyans çalışmasında sefiderokolün MİK90 değeri OXA-23, OXA-24 ve OXA-58-pozitif izolatlar karşı 1 µg/mL, KPC-pozitif izolatlar ve VIM-pozitif izolatların genel koleksiyonuna karşı 2 µg/mL, OXA-48 benzeri pozitif izolatlar karşı 4 µg/mL ve NDM pozitif izolatlar karşı 8 µg/mL olarak bulunmuştur. Sefiderokol MİK'leri, GES karbapenemazları veya GSBL aktivitesi

olan GES tipi β-laktamazları taşıyan izolatlar karşı 0,12 - 8 µg/mL arasında ve IMP-pozitif izolatlar karşı 1 - 2 µg/mL arasında değişmiştir. MİK90, meropenem duyarlı olmayan karbapenemaz negatif izolatların genel koleksiyonunda 1 µg/mL olarak bulunmuştur. Tüm KPC, IMP, VIM, OXA-48-benzeri ve OXA-58-pozitif izolatlar dahil, test edilen toplam %97,7 (1243/1272) izolatın MİK değerleri ≤4 µg/mL olmuştur. Karbapenemaz negatif izolatların %99,3'ü, OXA-23-pozitif izolatların %97,2'si, OXA-24-pozitif izolatların %95,2'si, GES-pozitif izolatların %91,7'si ve NDM-pozitif izolatların %64,3'ü olmak üzere beş izolat dışında tümü (%99,6; 1267/1272) ≤8 µg/mL sefiderokol ile inhibe edilmiştir.<sup>26</sup>

Sefiderokol dört Ambler β-laktamaz sınıfının hepsine karşı stabilize sağlar.<sup>12,32</sup> Yapılan çeşitli çalışmalarda sefiderokolün sınıf A (CTX-M15, GSBL, KPC vb), B (IMP-1, VIM-2, NDM-1, L1 vb), C (P99) ve D (OXA-23, OXA-40, OXA-48 benzeri, OXA-51 benzeri ve OXA 58 vb.) dahil olmak üzere dört Ambler sınıfında hem serin hem de metallo-β-laktamazlar tarafından hidrolize karşı kararlı olduğu görülmektedir.<sup>11,14,25,33,34</sup> Sefiderokolün bağlı hidroliz hızı, test edilen diğer antibakteriyel maddelerinkinden yaklaşık üç-on kat daha düşük bulunmuştur. VIM-2 ve L1 için sefiderokol hidroliz hızı meropeneme göre dört-yedi kat daha düşük bulunmuştur. Meropenem, seftazidim ve seftopime kıyasla sefiderokol NDM-1 ile 3-10 kat daha düşük hidroliz hızı göstermiştir.<sup>32</sup> Sefiderokolün metallo-β-laktamazlara (L1, VIM-2 ve IMP-1) karşı katalitik etkinliği yani, enzim ve substratın afinitesine karşı enzim-substrat devir hızı (Kcat/Km) meropenem ile karşılaştırıldığında meropenemden 417 kat daha düşük ve test edilen tüm antibakteriyeller arasında en düşük değer olduğu bulunmuştur. Sefiderokolün ve meropenemin KPC-3 ve OXA-23 enzimlerine afinitesi karşılaştırılmış ve meropenem için bu enzimlerin afinitesinin 250- 100.000 kat daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur.<sup>24</sup>

Farklı bir çalışmada sefiderokol ayrıca IMP tipi metallo-β-laktamazlar, IMP-1 ve IMP-6 tarafından düşük se-

viyeli hidroliz özelliği göstermiştir. Bunlardan IMP-6 *Enterobacteriales* suşlarında imipenem duyarlı, meropenem dirençli fenotipik özellik gösterebilir.<sup>35</sup> Bu veriler, sefiderokolün IMP-1, IMP-6, VIM-2, L1 ve NDM-1 metallo-β-laktamazlara karşı oldukça kararlı olduğunu göstermektedir.<sup>32</sup>

Ambler D sınıfı karbapenemazlardan OXA-48, OXA-23 ve OXA-40'a karşı yüksek düzey direnç gösteren aminopenisilinler, karboksipenisilinler ve orta düzey direnç gösteren imipenem ile karşılaştırıldığında sefiderokol, blaOXA-48, blaOXA-23 ve blaOXA-40 genleri ile modifiye edilmiş *E. coli* izolatlarında MİK'de herhangi bir değişiklik olmaksızın tam duyarlılığını korumuştur.<sup>36</sup>

Sefiderokol kromozomal AmpC β-laktamazlara karşı stabilize ve düşük indüksiyon potansiyeli göstermiştir. *P. aeruginosa* ve *E. cloacae*'da AmpC indüksiyonu için sefiderokol aktivitesi, kararlılığı ve eğilimine ilişkin invitro bir değerlendirmede, AmpC üreten izolatlarda seftazidim, sefepim ve aztreonam için MİK'ler ana suşlarından ≥16 kat daha yüksekken, sefiderokol ≤4 kat farklılık göstermiştir. AmpC gen inaktivasyonunun ise sefiderokol, seftazidim ve sefepi-

min MİK'leri üzerindeki etkisi sınırlıyken (≤2 kat azalma), imipenemin MİK değerini 8 kat düşürdüğü gösterilmiştir. Hem disk difüzyon hem de nitrosefin deneylerinde, sefiderokolün *P. aeruginosa* PAO1 ve ATCC 27853 ve *E. cloacae* ATCC 13047 suşlarında imipenemin aksine AmpC β-laktamazları indüklediği belirlenmiştir. *P. aeruginosa*'da AmpC varlığında, sefiderokol, seftazidim ve sefepimin hidrolizi tespit edilmemesine rağmen, sefiderokolün afiniteleri seftazidim ve sefepimden sırasıyla 40 ve 17 kat daha düşük bulunmuştur. Sefiderokol, seftazidime kıyasla *P. aeruginosa* SR24-12 ve *E. cloacae* P99'un AmpC'lerine sırasıyla 40 ve >940 kat daha düşük afinite göstermiştir. *E. cloacae*'de AmpC varlığında sefiderokolün enzim afiniteleri seftazidim ve sefepime göre sırasıyla >940 ve >8 kat daha düşük bulunmuştur ve sefiderokolün hidrolizi saptanmazken seftazidim ve sefepiminki saptanmıştır. Sefiderokolün *P. aeruginosa* ve *E. cloacae*'nin AmpC β-laktamazına karşı düşük afinitesi ve in vitro etkinliği aşırı AmpC üreten dirençli suşlara karşı güçlü antibakteriyel etkisi olabileceğini göstermektedir. İmipeneme kıyasla sefiderokolün AmpC indüksiyon eğilimini tespit etmek için yapılan çift disk difüzyon deneyleri, sefiderokolün *P. aeruginosa* veya *E.*

**Tablo 2.** Sefiderokolün karbapenem dirençli gram negatif bakterilere etki spektrumunun diğer yeni antibiyotiklerle karşılaştırılması<sup>38</sup>

Antibiyotik	Enterobacterales türlerinde Ambler Sınıfı				<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
	Sınıf A	Sınıf B	Sınıf C	Sınıf D		
Seftazidim-avibaktam	+	-	+	+	+	-
Imipenem/silas-tatin-relebaktam	+	-	+	-	+	-
Meropenem-vaborbaktam	+	-	+	-	+	-
Seftolozan-tazobaktam	+	-	+	-	+	-
Sefiderokol	+	+	+	+	+	+
Aztreonam-avibaktam	+	+	+	+	MİK90, 32mg MBL (+) etkili	VY
Eravasiklin	+	+	+	+	-	+
Sefepim-ezidebaktam	+	+	+	+	+	VY

\*Doğal olarak indüklenebilir kromozom aracılı AmpC üreten karbapenem dirençli *Enterobacterales* türlerine karşı daha az etkin (özellikle *Enterobacter cloacae* kompleksi)  
\*\*Öncelikli olarak GSBL üreten *E. coli*'ye karşı etkindir  
VY: Veri yok, MBL: Metallo-beta-laktamaz

*cloacae*'de AmpC  $\beta$ -laktamazları indüklediğini göstermiştir.<sup>37</sup> Sefiderokolün farklı antibakteriyel ilaçlarla etkinliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Sefiderokolün aktif demir transport sistemleri yoluyla periplazmik aralığa giriş mekanizmasının, *K. pneumoniae*'daki ve *P. aeruginosa*'daki dış membran geçirgenliği mutasyonlarıyla ilişkili  $\beta$ -laktam direncinden etkilenmediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. *K. pneumoniae*'daki OmpK35-36'da porin kanallarında değişikliğe veya kayba neden olan mutasyonların sefiderokolün invitro etkinliğini önemli ölçüde etkilemediği, *P. aeruginosa*'da bir transpozon eklenmesi ile OprD'de porin kaybına yol açan PAO1 suşlarında, ana suşa göre imipenem MİK'inde (8  $\mu$ g/mL) sekiz kat artış olurken, sefiderokol MİK'inde yalnızca iki kat artış (0.25  $\mu$ g/mL) olduğu görülmüştür.<sup>14</sup>

Ayrıca demir transport sistemi eksikliğinin sefiderokol üzerine etkisi *P. aeruginosa* ve *E. coli* izolatlarında incelenmiştir. PiuA transportundaki bir mutasyonun, sefiderokol MİK'ini 2  $\mu$ g/mL'ye artırdığı görülmüş ve bu da piuA demir transport mutasyonlarının *P. aeruginosa*'da sefiderokole karşı potansiyel bir direnç geliştirme mekanizması olabileceğini düşündürmüştür.<sup>14</sup> Sefiderokolün cirA ve fiu demir transport genlerinde mutasyonları olan bir *E. coli* suşu BW25113'e karşı cirA veya fiu'nun delesyonları ayrı ayrı değerlendirildiğinde MİK'leri 0,063 veya 0,125  $\mu$ g/mL arasında bulunmuştur ve bu ana suşa karşı bulunan MİK'in en fazla iki katı kadar olup, sınır değerler içinde yer almıştır. Fakat hem cirA hem de fiu taşıyıcı genlerinde mutasyonlara sahip bir suşun, sefiderokol MİK'i 16 kat artmıştır.<sup>14</sup>

Yapılan bir çalışmada yüksek sefiderokol MİK değerlerine sahip *A. baumannii* klinik izolatlarında, PER-benzeri ve NDM-benzeri  $\beta$ -laktamazların sefiderokol duyarlılığında azalmaya neden olduğu ve aynı zamanda sefiderokolün avibaktam ile kombinasyonunun, OXA-23 ve PER tipi  $\beta$ -laktamazları birlikte üreten tüm ÇİD izolatlarına karşı mükemmel etkinlik sergilediği gösterilmiştir.<sup>39</sup>

Farklı bir çalışmada sefiderokol dirençli CR *K. pneumoniae* suşları için klinik veri analizi ve tam genom dizilimi yapılmıştır. Toplam 86 CR *K. pneumoniae* suşunun sefiderokol MİK'leri 0,06 ile >256 mg/L arasında değişmiştir. Metallo ve serin- $\beta$ -laktamaz inhibitörlerinin eklenmesi, farklı plazmidlerde *blaSHV-12*, *blaDHA-1* ve *blaNDM-1*'in iki kopyasını barındıran AR8538'de sefiderokol MİK'ini 32'den 1 mg/L'ye düşürmüştür. Avibaktam, NDM-5 üreten AR8416'nın sefiderokol duyarlılığını etkilememiştir. Ancak, AR8416'da bir CirA mutasyonu saptanmıştır. CirA eksikliğinin veya NDM taşıyıcılığının ayrı ayrı sefiderokol duyarlılığını azalttığını, ancak bunların eşzamanlı varlığının yüksek düzeyde bir sefiderokol direnci oluşturduğunu ortaya çıkarmışlardır. CR *K. pneumoniae*'nin sefiderokol direncine, CirA eksikliği, metallo veya serin- $\beta$ -laktamazların varlığı dahil olmak üzere birçok faktör aracılık ederken, yüksek seviyeli bir sefiderokol direnci, NDM ekspresyonu ve CirA eksikliğinin birleşik etkisiyle sağlanabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>40</sup>

MexAB-OprM efluks pompasının aşırı ekspresyonu ile *P. aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol MİK'leri, PAO1 ana suşundan yalnızca iki kat daha yüksek bulunmuştur. Aztreonamın transpozon eklenmiş ve efluks pompasının işlevini yitirmiş suşlara karşı MİK'leri, PAO1'e göre 16 kat daha düşükken, sefiderokol MİK'lerindeki düşüşler yalnızca 2-4 kat olmuştur. MexAB-OprM efluks pompasının aşırı ekspresyonuna yol açan mexR (PW1776) veya nalD'de (PW7066) transpozon eklenen suşlara karşı seftazidime, aztreonam ve siprofloksasin MİK'leri PAO1'e göre 4 kat artarken, sefiderokol MİK'lerindeki artışlar 2 kat olmuştur. OprD'de transpozon eklenmesi ile imipenem ana suşa kıyasla 8 kat daha yüksek MİK gösterirken, sefiderokol ve diğer test antibiyotiklerinin MİK'lerindeki artışlar iki kat olmuştur. Bu durum efluks pompası mekanizmasının sefiderokolün üzerinde sınırlı etkinliğe sahip olduğunu ve aynı zamanda sefiderokolün MexAB-OprM efluks pompası için bir substrat olabileceğini düşündürmektedir.<sup>14,31</sup> *P. aeruginosa*'ya yapılan tüm genom dizilimi ile, pvdS'nin promotör bölgelerinde, piyoverdin üretimini ve FecA

OMP demir transportunun ekspresyonunu artıran fec'deki mutasyonlar belirlenmiş ve bu durumun sefiderokol MİK'lerinde dört kat artışa yol açtığı tespit edilmiştir. Bu mutasyonların *P. aeruginosa*'da sefiderokol direncine neden olabileceği öne sürülmüştür.<sup>10</sup>

Doğal ve kazanılmış plazmid aracılı direnç mekanizmaları haricinde, bakterilerin bir antimikrobiyal maddeye yetersiz maruz kalması da direnç gelişimini kolaylaştırabilir.<sup>41</sup> Tedavi ile potansiyel direnç gelişimini değerlendirmenin bir yöntemi, besiyerinde üretilen bakterilerin MİK altında antimikrobiyal konsantrasyonlara maruz bırakıldığı seri pasaj çalışmaları yapmaktır.<sup>42</sup> Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada üç *K. pneumoniae* suşuna (ATCC 13883, VA-357 ve VA-364) ve iki *P. aeruginosa* suşuna (PAO1 ve SR27001) karşı sefiderokol, seftazidim ve meropenem kullanılarak on nesillik bir seri pasaj çalışması yapılmıştır.<sup>22</sup> Sefiderokol MİK'lerinin, test edilen beş suşun hepsine karşı dört kat veya daha az arttığı gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, sefiderokol direncinin kazanılmasının seftazidim ve meropenem ile benzer olduğunu bildirmişlerdir.<sup>22</sup>

Sınırlı veriler, sefiderokolün aerobik gram pozitif organizmalara ve hem gram pozitif hem de gram negatif anaeroblara karşı zayıf etkinliğini göstermektedir. *Sefiderokol*, sırasıyla 2 ve 1 ug/mL MİK değeri gösteren *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 ve *Streptococcus pyogenes* ATCC 10389 dışında, piperasilin/tazobaktam, sefepim ve meropenem ile karşılaştırıldığında çoğu aerobik gram pozitif organizmaya karşı önemli ölçüde daha yüksek MİK değerleri göstermiştir. *Streptococcus* suşlarına karşı sefiderokol etkinliği, test edilen diğer  $\beta$ -laktamlardan daha zayıf bulunmuştur. Anaerobik organizmalar için, sefiderokol *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Clostridium* türlerindeki suşlara karşı bir miktar in vitro etkinlik göstermiş olsa da çoklu klinik izolatlarda tutarlılık gözlenmemiş, meropenem ve metronidazol ile karşılaştırıldığında daha az etkili olduğu görülmüştür.<sup>14</sup>

Sefiderokol enjekte edilebilir bir ilaç olarak onaylanmıştır

ve ayrıca *A. baumannii* enfeksiyonlarını tedavi edebilen ilk sefalosporindir.<sup>41</sup> Sefiderokol ile ilgili ülkemizde yapılan araştırmalar kısıtlıdır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada CR *K. pneumoniae* ve *E. coli*'nin disk difüzyon yöntemiyle yapılan duyarlılık testinde karbapenem dirençli izolatlarda sefiderokole duyarlılık oranı EUCAST kriterlerine göre %74,5; CLSI kriterlerine göre %96,4, GSBL üreten izolatlarda ise EUCAST kriterlerine göre %86,7; CLSI kriterlerine göre %98,3 bulunmuştur.<sup>43</sup>

Diğer çalışmalarda, *Enterobacterales* veya *P. aeruginosa*'daki sefiderokol MİK değerlerinin, efluks sistemi veya porin defektleri ile ilişkili olmadığı gözlemlenmiştir; bu, sefiderokolün demir transport sistemi aracılığıyla hücreye girişinin porin değişikliklerini bypass edebildiğini ve ilacın efluks pompaları için zayıf bir substrat olduğunu düşündürmektedir.<sup>14,31</sup>

Porin kanallarının mutasyonu ve efluks pompalarının yukarı regülasyonu sefiderokol aktivitesi üzerinde belirgin bir etki oluşturmamıştır.<sup>14,26,44</sup> Sefiderokolün siderofor benzeri hücre girişi ile etki bölgesinde yüksek konsantrasyona ulaşması, serin ve metallo- $\beta$ -laktamazlar dahil neredeyse tüm  $\beta$ -laktamazlar tarafından hidrolize karşı stabilitesinin olması, gelişmiş antimikrobiyal aktivitesini ve etki mekanizmasını açıklamaktadır.<sup>22</sup>

## 6. Sefiderokolün antimikrobiyal duyarlılık testinin uygulanması

Sefiderokolün broth mikrodilüsyon yöntemindeki MİK'leri, büyümedeki azalmanın <1 mm'lik bir azalmaya karşılık geldiği veya yerini zayıf üreme göstergesi olan hafif bulanıklığın aldığı ilk kuyucuk olarak belirlenmiştir.<sup>8</sup>

Duyarlılık testlerinde kullanılacak olan Mueller-Hinton sıvı besiyeri (MHB) katyon ayarlı olarak hazırlanır. Bir litre Mueller Hinton sıvı besiyerine demir dahil katyonları ortamdaki uzaklaştırmak için 100 g katyon bağlayıcı reçine Chelex 100 eklenerek süzülür ve pH hidroklorik asit ile 7,3'e ayarlanır. Ortam tekrar süzülüp içerisine 20-25 mg/L

**Tablo 3.** Yetkili düzenleyiciler tarafından yayınlanan sefiderokol sınır değerleri/ 2022<sup>47</sup>

	EUCAST					USCAST				CLSI				FDA			
	MİK mg/L		Inhibisyon zon çapı, mma			MİK mg/L		Inhibisyon zon çapı, mma		MİK mg/L		Inhibisyon zon çapı, mma		MİK mg/L		Inhibisyon zon çapı, mma	
Mikroorganizma	≤S	>R	≥S	<R	TBA <sup>b</sup>	≤S	>R	≥S	<R	≤S	>R	≥S	<R	≤S	≥R	≥S	<R
<i>Enterobacterales</i>	2	2	22	22	18-22			-	-	4	16	16	8	4	16	16	8
<i>P. aeruginosa</i>	2	2	22	22	14-22			-	-	4	16	18	12	1	4	22	12
<i>Acinetobacter spp.</i>	YK	YK	f	f	-	YK	YK	-	-	4	16	15	g	1	4	19	11
<i>S. maltophilia</i>	YK	YK	h	h	-	YK	YK	-	-	1i	-	15i	-	-	-	-	-
FK/FD	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a 30 µg'lık disk içeriği; bTBA: teknik belirsizlik alanı; c pnömoni için sınır değerler; e YK: yetersiz kanıt; f Sefiderokol 30 µg disk için ≥17 mm zon çapları, S ≤ 2 mg/L olan FK/FD sınır noktasının altındaki MİK değerlerine karşılık gelir; g Disk difüzyon çapları ≤14 mm yorumlanmamalı veya bildirilmemelidir çünkü ≤14 mm zon çapları dirençli, orta ve duyarlı izolatlarda ortaya çıkar. Zon çapları ≤14 mm olan izolatlar için, MİK testi yapmadan sefiderokol bildirilmemelidir; h Sefiderokol 30-µg disk için ≥20 mm zon çapları, S ≤ 2 mg/L olan FK/FD sınır noktasının altındaki MİK değerlerine karşılık gelir; i Sınır değerler FK/FD özelliklerine ve sınırlı klinik verilere dayanmaktadır.

Ca<sup>++</sup> 10-12,5 mg/L Mg<sup>++</sup> ve 0,5-1 mg/L Zn<sup>++</sup> ile desteklenir.<sup>45</sup>

Sefiderokolün disk difüzyonu, normal takviye edilmemiş Mueller-Hinton agar üzerinde EUCAST standartına göre gerçekleştirilir.<sup>46</sup> Çeşitli yetkili kuruluşların yayınladığı sefiderokol sınır değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

### 7. Klinik Kullanımı

Prospektüs bilgisi olarak endikasyonları; 18 yaş ve üzerindeki hastalarda duyarlı gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonları, hastane kökenli bakteriyel pnömoni ve ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni tedavileridir.

Kreatinin klirensi 60-119 mL/dk olan hastalarda 3 saatlik intravenöz infüzyon ile her 8 saatte bir 2 gram olarak uygulanmalıdır. CLCR değeri 60 mL/dk'nın altında olan hastalar (aralıklı hemodiyaliz veya sürekli renal replasman tedavisi alan hastalar dahil) ve CLCR değeri 120 mL/dk veya daha yüksek olan hastalar için doz ayarlamaları gereklidir. CLCR 30-59 mL/dk olan hastalarda 3 saatlik intravenöz infüzyon ile her 8 saatte bir 1,5 gram, CLCR 15-29 mL/dk olan hastalarda 3 saatlik intravenöz infüzyon ile her 8

saatte bir 1 gram, CLCR 15 mL/dk'dan az olan hastalarda ve aralıklı hemodiyaliz alanlarda 3 saatlik intravenöz infüzyon ile her 12 saatte bir 0,75 gram olarak uygulanması önerilir. Böbrek fonksiyon dalgalanmaları olan hastalar için CLCR izlenmeli ve dozu buna göre ayarlanmalıdır. Renal replasman tedavisinde doz ayarlaması ise rezidüel böbrek fonksiyonuna ve hastanın klinik durumuna göre yapılmalıdır. CLCR değeri 120 mL/dk veya daha yüksek olan hastalarda 6 saatte bir 2 gram sefiderokol 3 saatin üzerinde IV infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Tedavi süresi 7-14 gündür ve hastanın klinik durumuna göre ayarlanmalıdır.<sup>48</sup>

### 8. Sefiderokol güvenliği

Diğer β-laktam antibiyotiklere benzer şekilde, sefiderokolün genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiştir.<sup>7,24</sup> Faz 1 değerlendirmelerinde, klinik çalışmalarda bildirilen en yaygın yan etkiler, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazda (AST) artış olmuştur.<sup>49</sup> Karbapenem dirençli enfeksiyonları olan hastaların yer aldığı bir faz 3 çalışmasında, sefiderokol ile tedavi edilen hastalarda mevcut en iyi tedaviye kıyasla transaminaz yükselmeleri daha yaygın (%30'a karşı %14) bulunmuştur; ancak hiçbir vakada ilaca bağlı karaciğer hasarı oluşmamıştır.<sup>50</sup>

Bu bulgular, sefiderokol tedavisi alan hastalarda karaciğer enzimlerinin periyodik olarak izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bakteri hücrelerine benzersiz taşıma mekanizması göz önüne alındığında, insanlarda demir homeostazı ile ilgili olumsuz olaylarla ilgili endişeler dile getirilmiştir. Bugüne kadar yayınlanan çeşitli çalışmalarda, anemi ile ilişkili yan etkiler ve toplam demir bağlama kapasitesi, transferrin konsantrasyonu gibi demir homeostazı ile ilgili değişkenler, sefiderokol ve karşılaştırma ajanları arasında benzer bulunmuştur.<sup>50-52</sup> Bir araştırmada birkaç doz sefiderokol alan grubun kan demir seviyeleri, normal alt sınırın biraz altında çıkmış ve araştırmacılar bunu, kan örneklerinin sık alınmasına bağlamış, kandaki demir konsantrasyonundaki dalgalanmanın klinik olarak anlamsız veya ilaçla ilgisiz olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Sefiderokol gruplarındaki toplam demir bağlama kapasitesinin, plasebo grubundakilerden önemli bir değişiklik göstermemesi hipotezlerini desteklemiştir.<sup>49</sup>

Sefiderokolün ilaç-ilac etkileşim potansiyelleri, üç çalışma kohortunun açık etiketli, randomize, çapraz çalışmasında değerlendirilmiştir. Kohort 1, sefiderokolün bir OAT1 ve OAT3 substratı olan furosemid üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Kohort 2, bir OCT1, OCT2 ve MATE2-K substratı olan metformini ve bir OATP1B3 substratı olan rosuvastatini değerlendiren kohort 3'ü değerlendirmiştir. Furosemid ve metformin maruziyetleri, sefiderokolün birlikte uygulanmasından etkilenmemiştir. Sefiderokol ile birlikte uygulandığında, sırasıyla 1,28 ve 1,21'lik maksimum plazma konsantrasyonu ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan oranlarıyla rosuvastatin konsantrasyonlarında hafif artışlar gözlenmiştir.<sup>53</sup>

Sefiderokol kullanımına ilişkin merkezi sinir sistemi advers reaksiyonları bildirilmiştir. Fokal titreme, miyoklonus veya nöbetlerin meydana gelebileceği belirtilmiştir. Sefiderokol dahil olmak üzere sefalosporinler, özellikle epilepsi öyküsü olan hastalarda ve/veya böbrek yetmezliği nedeniyle önerilen sefalosporin dozları aşıldığında, konvülsif olmayan status epileptikus, ensefalopati, koma, asteriks,

nöromusküler uyarılabilirlik ve miyokloni bildirilmiştir. Bilinen nöbet bozukluğu olan hastalarda antikonvülsan tedaviye devam edilmelidir. Nöbetler dahil santral sinir sistemi advers reaksiyonları meydana gelirse, ilacın kesilmesinin gerekip gerekmediğini belirlemek için nörolojik değerlendirme yapılmalıdır.<sup>16</sup>

Sefiderokolün gebelerde kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiş olsa da hamilelik sırasında kullanılmasından kaçınılmalıdır. Sefiderokol veya metabolitlerinin süte geçip geçmediği de bilinmemektedir. Bu nedenle emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin anne için yararı göz önünde bulundurularak, emzirmeye ara verilmesi ya da tedavinin sonlandırılması yönünde uygun karar verilmelidir.<sup>54</sup>

### 9.Sefiderokol yan etkileri

Sefiderokol, diğer  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı bilinen ciddi hipersensitivite reaksiyonu olan hastalarda,  $\beta$ -laktam antibiyotikler arasında yerleşik çapraz reaksiyon nedeniyle kontrendikedir. Sefiderokol ile seftazidim veya sefepim arasında alerjik çapraz reaksiyon ile ilgili veri yoktur. Sef-tazidim ve/veya sefepim alerjisi olan ve daha sonra sefiderokol tedavisi alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.<sup>13</sup> Sefiderokol ayrıca *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare ve ilaca dirençli bakteri gelişimi uyarıları da taşır. Sefiderokolün EKG'de QT aralığı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Bu, sefiderokolün hem terapötik hem de supratrapötik dozlarını alan sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir faz 1 çalışmasında gösterilmiştir. Sefiderokol ile en sık bildirilen advers olaylar diyare (%4), hipertansiyon (%4), konstipasyon (%3), infüzyon bölgesi ağrısı (%3), baş ağrısı (%3), bulantı (%2), öksürük (%2) ve kusma (%2) olmuştur. Sefiderokol kullanımında bildirilen en yaygın genel advers olaylar ( $\geq$ %10) diyare, ALT ve AST'de yükselme, plevral efüzyon ve göğüs ağrısıdır.<sup>13</sup>

Sefiderokolün etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma da karaciğer enzimlerinde yükselişin sık rapor edildiği, bu en-



zimlerin yükseldiği kişilerin tıbbi viral hepatit öyküsü olan ya da eş zamanlı ilaç kullananlarda ortaya çıktığı kaydedilmiştir.<sup>52</sup>

Sefiderokolün güvenliğini belirlemek amacı ile 100–2000 mg'lık tek doz çalışması yapılmıştır (30 denek, 10 plasebo). Bu tek doz çalışmasında toplam 30 denekten 6'sında 9 çeşit yan etki gözlenmiştir (%20). En yaygın diyare (2 denekte 2 olay) ve döküntü (2 denekte 2 olay) olmak üzere 1 denekte abdominal ağrı, 1 denekte lökositoz, 1 denekte idrarda lökosit, 1 denekte kreatinin fosfokinaz artışı, 1 denekte hematüri bildirilmiştir. Ayrıca 10 günlük çoklu doz çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 16 kişi tarafından 22 yan etki bildirilmiştir. Bunlar; alanin aminotransferaz (ALT) seviyesindeki artışı (n=4), aspartat aminotransferaz (AST) seviyesindeki artışı (n=4), kreatin fosfokinaz artışı (n=3), lökositoz (n=2), döküntü (n=2) olmak üzere birer vakada da diyare, pireksi, karın ağrısı, baş ağrısı, orofaringeal ağrı, kanda laktat dehidrogenaz artışı ve idrarda lökosit pozitifliğidir. Çoklu doz çalışmasında 2000 mg grubunda kızarıklık bildiren iki katılımcı için alerji testleri yapılmış ve seviyeler neredeyse normal aralıklarda bulunmuştur. Sefiderokol spesifik immünooglobulin G ve immünooglobulin E ölçümleri tespit edilemeyecek kadar düşük bulunmuştur.<sup>49</sup>

FDA prospektüsüne göre sefiderokolün en sık görülen yan etkileri diyare, infüzyon bölgesi reaksiyonları, konstipasyon, döküntü, kandidiyazis, öksürük, karaciğer testlerinde yükselmeler, baş ağrısı, hipokalemi, mide bulantısı, hipomagnezemi ve atriyal fibrilasyondur.<sup>50</sup>

Bassetti ve arkadaşlarının çalışmasında sefiderokol, ÇİD gram negatif bakteriyel enfeksiyonları olan kritik hastalarda diğer antibiyotiklere kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının daha yüksek olduğu konusunda uyarıya sahiptir. Ölüm oranı sefiderokol için %34 olarak raporlanırken, diğer en iyi tedavi grubunda %18 olarak belirlenmiştir.<sup>50</sup> Yazarlar bu farkın esas olarak *Acinetobacter* türleri'nin neden olduğu pnömoni, bakteriyemi veya sepsis nedenleri ile olduğunu belirtmişlerdir.<sup>50</sup> Benzer uyarı olarak

sefiderokol ile tedavi edilen hastalarda mevcut en iyi tedavi uygulananlara kıyasla tüm nedenlere bağlı ölümlerde artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Genel olarak ölümlerin, *A. baumannii* kompleksi, *S. maltophilia* ve *P. aeruginosa* gibi non-fermentatif organizmalar dahil gram negatif organizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda; hastalık prognozunun kötüleşmesi, komplikasyonları veya altta yatan komorbiditelerin sonucu olduğu belirtilmiştir. Mortalitedeki artışın nedeni belirlenmemiştir ve tedaviye verilen klinik yanıtın yakından izlenmesi önerilmiştir.<sup>55</sup>

## SONUÇ

Karbapenem dirençli gram negatif patojenler günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Tedavi seçenekleri, diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde kolistin ve tigesiklin gibi ajanlarla sınırlıdır. Son birkaç yıldır karbapenem dirençli patojenlere karşı etkili birkaç yeni ilaç onaylanmıştır ve bu durum önemli bir gelişmedir. Yeni ilaçlardan birisi olan sefiderokol, karbapenem dirençli ve çoklu ilaç dirençli gram negatif patojenlere karşı ümit verici etki göstermektedir. Çeşitli invitro ve invivo çalışmalar, sefiderokolün gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda serin ve metalo-β-laktamazlar dahil olmak üzere β-laktam direncinin tüm mekanizmalarında etki etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. CR ve ÇİD *P. aeruginosa* için β-laktam-β-laktamaz inhibitörleri kullanılmadığında makul bir alternatiftir ve bu tür durumlarda polimiksin tedavilerinin önünde yer almaktadır. CR veya ÇİD *A. baumannii* için, diğer antimikrobiklerin kullanımını engelleyen durumlarda muhtemel iyi bir alternatif olacaktır. İnvitro potansiyeline ve invivo etkinliğine rağmen, karbapenem dirençli enfeksiyonların tedavisi için sefiderokolün diğer antimikrobiklere göre nerede konumlandırılacağını belirlemek için daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır. Sefiderokol direncinin ortaya çıkışı, diğer β-laktam antibiyotiklerden daha yüksek görünmemektedir ve bakteri hücre içine girme mekanizmasındaki farklılık nedeni ile direnç, sefiderokolün kullanımı için daha az tehdit oluşturabilir. Yapılan çalışmalar üriner sistem enfeksiyonları ve sistemik enfeksiyonlar dahil olmak üzere sefiderokolün

daha önceki monobaktam antibiyotiklerle gösterilemeyen in vivo etkinliğini ortaya koymuştur. Her yeni ajan kendi güçlü yanları ve uyarıları ile birlikte geldiğinden, antimikrobiyal yönetim, bunların optimum ve rasyonel kullanımını sağlamada çok önemli bir rol oynayacaktır.

#### **Çıkar çatışması**

Çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Yazar Katkıları**

Araştırma için fikir hipotezin oluşturulması: M. A.

Bulguların mantıklı açıklaması için sorumluluk alınması: S.Ö.

Verilerin düzenlenmesi ve bildirilmesi için sorumluluk alınması: M.A., S.Ö., B.K.

Makalenin tümünün oluşturulması için sorumluluk alınması: S.Ö., B.K.

Makale tesliminden önce imla ve dilbilgisi açısından ve aynı zamanda entelektüellik açısından yeniden incelenmesi: M.A., S.Ö., B.K.

Makalenin son haline onay verilmesi: M. A.

#### **Etik Onay**

Etik kurul iznine gerek duyulmamıştır.

#### **Finansal destek**

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

#### Kaynaklar

1. Syed YY. Cefiderocol: A Review in Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2021;81(13):1559-1571. doi:10.1007/s40265-021-01580-4
2. Organization WH. WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. *Saudi Med J*. 2017;38(4):444-445. Accessed March 7, 2023. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
3. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Published online November 2019. doi:10.15620/CDC:82532
4. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):15-21. doi:10.1177/2049936115621709
5. Bush K, Courvalin P, Dantas G, et al. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(12):894-896. doi:10.1038/NRMICRO2693
6. Gülay Z. Beta-Laktamlara ve Karbapenemlere Direnç. *Hastan İnfeksiyonları Derg*. 2001;5:210-229.
7. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New perspectives on antimicrobial agents: Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(8):e0217120. doi:10.1128/AAC.02171-20
8. Matuschek E, Longshaw C, Takemura M, Yamano Y, Kahlmeter G. Cefiderocol: EUCAST criteria for disc diffusion and broth microdilution for antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(6):1662-1669. doi:10.1093/jac/dkac080
9. European Medicines Agency Fetroja 1 g powder for concentrate for solution for infusion: EU summary of product characteristics. 2020. <https://www.ema.europa.eu/>. Accessed 11 May 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetroja-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetroja-epar-product-information_en.pdf)
10. Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Suppl 7):S538-S543. doi:10.1093/cid/ciz826
11. Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, et al. Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7396. doi:10.1128/AAC.01405-16
12. Aoki T, Yoshizawa H, Yamawaki K, et al. Cefiderocol (S-649266), A new siderophore cephalosporin exhibiting potent activities against *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative pathogens including multi-drug resistant bacteria: Structure and activity relationship. *Eur J Med Chem*. 2018;155:847-868. doi:10.1016/j.ejmech.2018.06.014
13. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin. *Ann Pharmacother*. 2020;54(12):1215-1231. doi:10.1177/1060028020929988
14. Ito A, Sato T, Ota M, et al. In vitro antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1). doi:10.1128/AAC.01454-17
15. Abdul-Mutakabbir JC, Alosaimy S, Morrisette T, Kebriaei R, Rybak MJ. Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Pharmacotherapy*. 2020;40(12):1228-1247. doi:10.1002/phar.2476
16. Shionogi Inc. FETROJA (cefiderocol) for injection, for intravenous use: US prescribing information. 2020. <https://www.fetroja.com/>. Accessed 11 May 2021. *Metab Clin Exp*. Published online 2008. Accessed March 9, 2023. [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
17. Bilal M, El Tabei L, Büsker S, Krauss C, Fuhr U, Taubert M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefiderocol. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(12):1495-1508. doi:10.1007/s40262-021-01063-5
18. Katsube T, Wajima T, Echols R, et al. Intrapulmonary Pharmacokinetics of Cefiderocol in Hospitalized and Ventilated Patients Receiving Standard of Care Antibiotics for Bacterial Pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(Supplement\_1):S668-S668. doi:10.1093/ofid/ofaa439.1493
19. Nakamura R, Ito-Horiyama T, Takemura M, et al. In Vivo Pharmacodynamic Study of Cefiderocol, a Novel Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Murine Thigh and Lung Infection Models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(9). doi:10.1128/AAC.02031-18
20. Kohira N, West J, Ito A, et al. In Vitro Antimicrobial Activity of a Siderophore Cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae Clinical Isolates, Including Carbapenem-Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(2):729-734. doi:10.1128/AAC.01695-15
21. Ito A, Kohira N, Bouchillon SK, et al. In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(3):670-677. doi:10.1093/jac/dkv402
22. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2019;79(3):271-289. doi:10.1007/s40265-019-1055-2
23. Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T. Population Pharmacokinetic Analysis of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Healthy Subjects, Subjects with Various Degrees of Renal Function, and Patients with Complicated Urinary Tract Infection or Acute Uncomplicated Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2). doi:10.1128/AAC.01391-17
24. Wu JY, Srinivas P, Pogue JM. Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infect Dis Ther*. 2020;9(1):17-40. doi:10.1007/S40121-020-00286-6
25. Stracquadanio S, Torti E, Longshaw C, Henriksen AS, Stefani S. In vitro activity of cefiderocol and comparators against isolates of Gram-negative pathogens from a range of different sources: SIDERO-WT-2014-2018 studies in Italy. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;25:390-398. doi:10.1016/j.jgar.2021.04.019
26. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- $\beta$ -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014). *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(2):177-184. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.10.007
27. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahn DF. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2). doi:10.1128/AAC.01968-17
28. Iregui A, Khan Z, Landman D, Quale J. Activity of Cefiderocol against Enterobacteriales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Endemic to Medical Centers in New York City. *Microb Drug Resist*. 2020;26(7):722-726. doi:10.1089/mdr.2019.0298
29. Dobias J, Dénervaud-Tendon V, Poirel L, Nordmann P. Activity of the novel siderophore cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(12):2319-2327. doi:10.1007/s10096-017-3063-z
30. Karlowsky JA, Hackel MA, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahn DF. In Vitro Susceptibility of Gram-Negative Pathogens to Cefiderocol in Five Consecutive Annual Multinational SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014 to 2019. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(2):e0199021. doi:10.1128/AAC.01990-21
31. Shortridge D, Streit JM, Mendes R, Castanheira M. In Vitro Activity of Cefiderocol against U.S. and European Gram-Negative Clinical Isolates Collected in 2020 as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Lincopan N, ed. Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0271221. doi:10.1128/spectrum.02712-21
32. Ito-Horiyama T, Ishii Y, Ito A, et al. Stability of Novel Siderophore Cephalosporin S-649266 against Clinically Relevant Carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4384-4386. doi:10.1128/AAC.03098-15
33. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahn DF. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli from North America and Europe, Including Carbapenem-Non-susceptible Isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9). doi:10.1128/AAC.00093-17
34. Cefiderocol: Rationale for EUCAST Clinical Breakpoints. Published online 2022. Accessed March 19, 2023. <http://www.eucast.org>.
35. Kanazawa S, Sato T, Kohira N, Ito-Horiyama T, Tsuji M, Yamano Y. Susceptibility of Imipenem-Susceptible but Meropenem-Resistant blaIMP-6-Carrying Enterobacteriaceae to Various Antibacterials, Including the Siderophore Cephalosporin Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7). doi:10.1128/AAC.00576-17
36. Poirel L, Kieffer N, Nordmann P. Stability of cefiderocol against clinically significant broad-spectrum oxacillinases. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(6):866-867. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.11.005
37. Ito A, Nishikawa T, Ota M, et al. Stability and low induction propensity of cefiderocol against chromosomal AmpC  $\beta$ -lactamases of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):3049-3052. doi:10.1093/jac/dky317
38. Jean SS, Harnod D, Hsueh PR. Global Threat of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi:10.3389/fcimb.2022.823684
39. Poirel L, Sadek M, Nordmann P. Contribution of PER-Type and NDM-Type  $\beta$ -Lactamases to Cefiderocol Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(10):e0087721. doi:10.1128/AAC.00877-21
40. Lan P, Lu Y, Chen Z, et al. Emergence of High-Level Cefiderocol Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from Bloodstream Infections in Patients with Hematologic Malignancies in China. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2). doi:10.1128/SPECTRUM.00084-22

41. Terreni M, Taccani M, Pregnolato M. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: Latest research developments and future perspectives. *Molecules*. 2021;26(9). doi:10.3390/MOLECULES26092671
42. Martínez JL, Baquero F, Andersson DI. Beyond serial passages: New methods for predicting the emergence of resistance to novel antibiotics. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11(5):439-445. doi:10.1016/j.coph.2011.07.005
43. Mirza HC, İnce Ceviz G. Investigation of In Vitro Activity of Cefiderocol against Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg*. 2022;52(3):240-245. doi:10.54453/TMCD.2022.35119
44. Iregui A, Khan Z, Landman D, Quale J. Activity of Cefiderocol Against Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Endemic to Medical Centers in New York City. *Microb Drug Resist*. 2020;26(7):722-726. doi:10.1089/mdr.2019.0298
45. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. Reproducibility of broth microdilution MICs for the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, determined using iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94(4):321-325. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2019.03.003
46. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Breakpoints for Cefiderocol Were Set by EUCAST as Follows: Organisms MIC Breakpoint (Mg/L) Disk Content (Mg); 2020.
47. Gijón Cordero D, Castillo-Polo JA, Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. Antibacterial spectrum of cefiderocol. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35 Suppl 2(Suppl 2):20-27. doi:10.37201/req/s02.03.2022
48. Lee YR, Yeo S. Cefiderocol, a New Siderophore Cephalosporin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens: Preclinical and Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety. *Clin Drug Investig*. 2020;40(10):901-913. doi:10.1007/s40261-020-00955-x
49. Saisho Y, Katsube T, White S, Fukase H, Shimada J. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin for Gram-Negative Bacteria, in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(3). doi:10.1128/AAC.02163-17
50. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):226-240. doi:10.1016/S1473-3099(20)30796-9
51. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):213-225. doi:10.1016/S1473-3099(20)30731-3
52. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):1319-1328. doi:10.1016/S1473-3099(18)30554-1
53. Katsube T, Miyazaki S, Narukawa Y, Hernandez-Illas M, Wajima T. Drug-drug interaction of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, via human drug transporters. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(7):931-938. doi:10.1007/S00228-018-2458-9
54. Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada B. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and tolerability of cefiderocol in the clinical setting. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35 Suppl 2(Suppl 2):28-34. doi:10.37201/req/s02.04.2022
55. Naseer S, Weinstein EA, Rubin DB, et al. US Food and Drug Administration (FDA): Benefit-Risk Considerations for Cefiderocol (Fetroja®). *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):E1103-E1111. doi:10.1093/cid/ciaa1799



## The Awareness of Physicians Using Biological Agents in Treatment About Hepatitis B Virus Reactivation

### Tedavide Biyolojik Ajanlar Kullanan Hekimlerin Hepatit B Virüs Reaktivasyonu Konusundaki Farkındalıkları

Şenel Yurtsever<sup>1</sup>, Bilal Olcay Peker<sup>2</sup>, Süreyya Gül Yurtsever<sup>3</sup>,  
 Kadriye Bahriye Payzın<sup>4</sup>, Servet Akar<sup>5</sup>, Yüksel Küçükzeybek<sup>6</sup>, Firdevs Topal<sup>7</sup>,  
 Elif Sarıtaş Yüksel<sup>7</sup>, Yeşim Beckmann<sup>8</sup>

<sup>1</sup>İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Dermatology Clinic, İzmir, Turkey, <sup>2</sup>İzmir Atatürk Training and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory, İzmir, Turkey, <sup>3</sup>İzmir Katip Çelebi University Department of Microbiology, İzmir, Turkey, <sup>4</sup>İzmir Katip Çelebi University Department of Hematology, İzmir, Turkey, <sup>5</sup>İzmir Katip Çelebi University Department of Rheumatology, İzmir, Turkey, <sup>6</sup>İzmir Katip Çelebi University Department of Medical Oncology, İzmir, Turkey, <sup>7</sup>İzmir Katip Çelebi University Department of Gastroenterology, İzmir, Turkey, <sup>8</sup>İzmir Katip Çelebi University Department of Neurology, İzmir, Turkey

ORCID ID: Şenel Yurtsever: <https://orcid.org/0000-0003-3705-0135>, Bilal Olcay Peker: <https://orcid.org/0000-0001-8735-2962>  
Süreyya Gül Yurtsever: <https://orcid.org/0000-0002-4421-230X>, Kadriye Bahriye Payzın: <https://orcid.org/0000-0001-7471-5453>  
Servet Akar: <https://orcid.org/0000-0002-3734-1242>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Süreyya Gül Yurtsever, e-posta / e-mail: [sgul71@yahoo.com](mailto:sgul71@yahoo.com)

Geliş Tarihi / Received : 09-12-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 29-01-2023

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2023

Yurtsever Ş., Peker B.O., Yurtsever S.G., Payzın K.B., Akar S., Küçükzeybek Y., Topal F., Sarıtaş-Yüksel E., Beckmann Y. The awareness of physicians using biological agents in treatment about hepatitis B virus reactivation, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2023;7(1):26-35

#### Abstract

**Aim** As long as immunosuppressive treatments are widely used, careful monitoring of HBVr is essential. We aimed to measure the awareness of Turkish physicians of certain specialties about the risk of hepatitis B virus reactivation (HBVr), HBV screening methods, prophylactic treatment practices and personal experiences in treating patients with biological agents.

**Material and Method** An electronic questionnaire link containing 21 questions about demographics and their applications to HBVr was sent to participants working in the various specialties across the country.

**Results** 227 participants took our survey (Female: 52.4%, n:119, Male: 47.6%, n:108), and consisted of 70 Hematologists, 65 Rheumatologists, 38 Gastroenterologists, 33 Oncologists, and 21 Dermatologists. We obtained extremely different results. It was found that all specialties are aware that the use of biological agents can cause HBVr (97.8%, n:222/227). Biological agents were used in 96% of the participants and HBVr was detected in 53.7% (Hematologist: 74.3%, Rheumatologist: 53.8%, Oncologist: 45.5%, Gastroenterologist: 44.7%, Dermatologist: 14.3%, p<0.001). The general opinion was that, screening tests should be used (Gastroenterologist: 47.4%, p<0.001) and 55.1% aware of how to monitor HBVr (Gastroenterologist: 65.8%, p=0.06). The duration of antiviral prophylaxis was answered correctly in 70.4% (Hematologist: 82.6%, p=0.01), the parameters of screening tests in 95.2% (Gastroenterologist: 97.4%, p=0.52) and the highest risk of reactivation in 93% (Rheumatologist: 96.9%, p=0.15) and the agent with the highest risk of reactivation in 82.8% of participants (Hematologist: 94.3%, p<0.001).

**Conclusion** The opinions of different the clinical disciplines vary according to the profile of patients. Gastroenterologists' perspective on HBVr follow-up and treatment differs markedly from that of other clinical disciplines. However, to create general awareness and manage HBVr, guidelines for specific patient groups are definitely needed.

**Keywords** Hepatitis B virus reactivation, prophylaxis, clinical practice, clinical awareness, online forum, biological agents

#### Özet

**Amaç** İmmünespresif tedaviler yaygın olarak kullanıldığı sürece, HBVr'nin dikkatle izlenmesi esastır. Belirli uzmanlık dallarındaki Türk hekimlerinin, hepatit B virüsü reaktivasyonu (HBVr) riski, HBV tarama yöntemleri, profilaktik tedavi uygulamaları ve biyolojik ajanlarla hasta tedavisindeki kişisel deneyimleri hakkındaki farkındalıklarını ölçmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem** Ülke genelinde çeşitli uzmanlık alanlarında çalışan katılımcılara, demografik bilgiler ve bunların HBVr uygulamaları hakkında 21 soru içeren bir elektronik anket bağlantısı gönderildi.

**Bulgular** Anketimize 70 Hematolog, 65 Romatolog, 38 Gastroenterolog, 33 Onkolog ve 21 Dermatolog olmak üzere toplam 227 kişi (Kadın: %52,4, n:119, Erkek: %47,6, n:108) katılmıştır. Son derece farklı sonuçlar elde ettik. Biyolojik ajan kullanımının HBVr'ye neden olabileceğinin tüm uzmanlık dallarınca bilindiği görüldü (%97,8, n:222/227). Katılımcıların %96'sı tedavide biyolojik ajan kullanılmış ve %53,7'si hastalarında HBVr saptanmıştır (Hematolog: %74,3, Romatolog: %53,8, Onkolog: %45,5, Gastroenterolog: %44,7, Dermatolog: %14,3, p<0,001). Genel kanı tarama testlerinin kullanılması gerektiği (Gastroenterolog: %47,4, p<0,001) ve %55,1'inin HBVr'nin nasıl izleneceğini bildiği (Gastroenterolog: %65,8, p=0,06) yönündeydi. Katılımcılar tarafından, antiviral profilaksi süresi %70,4 (Hematolog: %82,6, p=0,01), tarama testlerinin parametreleri %95,2 (Gastroenterolog: %97,4, p=0,52), en yüksek reaktivasyon riski %93 (Romatolog: %96,9, p=0,15) ve katılımcıların %82,8'inde reaktivasyon riski en yüksek ajan (Hematolog: %94,3, p<0,001) doğru olarak yanıtlandı.

**Sonuç** Farklı klinik disiplinlerin görüşleri hasta profiline göre değişmektedir. Gastroenterologların HBVr takibi ve tedavisine bakış açısı, diğer klinik disiplinlerden belirgin şekilde farklıdır. Bununla birlikte, genel farkındalık yaratmak ve HBVr'yi yönetmek için, belirli hasta gruplarına yönelik kılavuzlara kesinlikle ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler** Hepatit B virüsü reaktivasyonu, profilaksi, klinik uygulama, klinik farkındalık, online forum, biyolojik ajanlar

## INTRODUCTION

Chronic hepatitis B virus (CHBV) infection is a global public health problem. Approximately 2 billion people are exposed to hepatitis B virus (HBV), 350 million of them are CHBV carriers worldwide, and there are 887,000 HBV-related deaths each year<sup>1,2</sup>. The prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity is reported to be 4.57%, and an estimated 3.3 million HBV carriers have been reported<sup>3</sup>.

The seropositivity rate for total anti-HBc is still over 30%<sup>4</sup>. This large number of anti-HBc-positive / HBsAg-negative patients is important for those who need immunosuppressive (IS) treatment with regard to the development of HBV reactivation (HBVr)<sup>4</sup>. Although Turkey has included HBV vaccine in its routine immunization program since 1998, it is still one of the countries with intermediate endemicity for HBV<sup>5</sup>.

In the past, only chemotherapeutic agents caused immunosuppression, but currently many immunomodulatory agents such as tumor necrosis factor (TNF) inhibitors and drugs that reduce B cells are included in treatment protocols and are widely used in Rheumatology, Dermatology, Neurology, Gastroenterology, Nephrology clinics and transplantation units. Currently, rituximab is used as an immunomodulator in several cases for the treatment of autoimmune diseases inflammatory diseases, graft-versus-host disease, transplant rejection, and post-transplant lymphoproliferative disorders<sup>6</sup>. Among biologic drugs, rituximab and ofatumumab are associated with a high risk of reactivation (> 10%), whereas TNF-alpha inhibitors and other cytokines, as well as integrin inhibitors, are associated with a moderate risk of reactivation (1 – 10%)<sup>7</sup>. HBVr risk is related to the mechanism of action of the IS agent used, the patient's HBV serology, and viral replication markers. Patient serology was categorized into very high-risk (HBsAg-positive, HBeAg-positive / negative, HBV-DNA > 2000 IU/mL) medium-risk (HBsAg-negative, anti-HBc IgG-positive, anti-HBsAg-negative), and low-risk

(HBsAg-negative, anti-HBc IgG-positive anti-HBs-positive) groups<sup>8</sup>. When treating high and medium-risk patients, antiviral therapy is recommended before IS therapy. However, HBVr risk can be significantly reduced between 84% and 87% by HBV screening and initiation of prophylactic antiviral therapy in selected patients prior to treatment with IS agent<sup>7,9</sup>. Several studies have shown that reactivation rates ranged from 30% to 80% in patients treated for cancer chemotherapy, transplantation, inflammatory diseases, and autoimmune diseases<sup>10</sup>.

According to the World Health Organization's Global Hepatitis Programme and Asian-Pacific clinical practice guidelines recommend screening of all patients undergoing IS therapy. In the most recent consensus guidelines, the various scientific societies recommend prophylactic antiviral therapy for HBV carriers 2 – 3 weeks before the start of chemotherapy and its continuation for at least six months after the end of chemotherapy<sup>1,5-7,11-13</sup>.

In the literature, studies evaluated clinical awareness and physician practice regarding prevention of HBVr during IS therapy generally involve hematologists and oncologists. There are few studies conducted on physicians using biological drugs which are widely used in Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology<sup>5,15-22</sup>. When reviewing the literature, it was found that there are not enough studies on this topic in Turkey. In our study, we aimed to measure the awareness of Turkish physicians of certain specialties about the risk of HBVr, HBV screening methods, prophylactic treatment practices, and personal experiences in treating patients with biological agents.

## MATERIALS and METHODS

### Study population and survey modalities

An electronic questionnaire survey was designed by Dermatologist, Infectious Disease and Microbiology specialist on the internet portal (with Google Forms) and sent to Gastroenterologists, Rheumatologists, Dermatologists, Hematologists, and Oncologists with 227 participants in

April 2019. The survey link was e-mailed to the specialist working in universities, training and state hospitals and private hospitals in different cities and was active for one month. The survey included 21 questions about participant demographics (gender, age, job title, specialty, length of practice, and institution), knowledge, and awareness about HBVr. It also asked about attitudes toward HBV screening during treatment with biological agents. The physicians who participated in the survey were working in academic and government institutions. All questions had to be answered in order to proceed with the survey, with the exception of the questions regarding demographic information. Survey questions were categorized and included participants' HBVr awareness and experience regarding the value of screening tests prophylaxis application, level of knowledge about HBVr, general opinion and suggestions. The demographic variables were age (25 – 35; 36 – 45; 46 – 55; 56 – 65 and >65 years), gender, job title (Professor doctor, associate professor, assistant professor, specialist, and resident), length of practice (0 – 1; 2 – 5; 6 – 10, and >10 years) and institution (university hospital, training and research hospital, private hospital, and public hospital).

### Statistical analysis

The statistical analysis of the data was calculated using the program IBM SPSS version 23 (IBM Corp., Armonk, NY, US) with the significance level set at  $p < 0.05$ . Qualitative results were recorded in categorical variables. The categorical variables were analyzed using the calculated theoretical frequencies for the Pearson's chi-square test and Fisher's exact test. The frequencies of responses to all questionnaire items were determined and overall scores per questionnaire item were calculated. This overall score was the sum of correct responses and unselected incorrect responses. The rates were given in comparison between the groups to show the value within the group.

### RESULTS

The study included 227 participants (female; 52.4%, n:119, male; 47.6%, n:108) and consisted of 70 Hematologists, 65

Rheumatologists, 38 Gastroenterologists, 33 Oncologists, and 21 Dermatologists. In 84.6% (n:192) of the participants work in academic settings and 15.4% (n:35) in other settings (private and public hospitals). In 32.6% (n:74) of the participants were experienced physicians who have been working in their specialty for more than ten years. The demographic data of the participants and the number of patients followed-up are shown in Table 1.

**Table 1.** The demographics of the participants and the number of patients in follow

Demographic features	n (%)
Female	119 (52.4)
<b>Age</b>	
25 – 35	65 (28.6)
36 – 45	108 (47.6)
46 – 55	43 (19)
56 – 65	10 (4.4)
>65	1 (0.4)
<b>Professional title</b>	
Professor	34 (15)
Associate professor	47 (20.7)
Assistant professor	20 (8.8)
Specialist	109 (48)
Resident	17 (7.5)
<b>Working period years</b>	
0 – 1	15 (6.6)
2 – 5	71 (31.3)
6 – 10	67 (29.5)
>10	74 (32.6)
<b>Institution</b>	
University hospital	116 (51.1)
Training and research hospital	76 (33.5)
Public hospital	17 (7.5)
Private hospital	18 (7.9)
<b>Patient follow-up numbers</b>	
1 – 10	28 (12.3)
11 – 50	66 (29.1)
51 – 100	36 (15.8)
>100	88 (38.8)

In line with the participants' responses, different results were collected. In 56.8% of the participants indicated that they had a good level of knowledge regarding the use of biological agents. The data on the use of biological agents by physicians in IS patients are presented in Table 2.

<b>Table 2.</b> Data on physicians' application of biological agents in IS patients							
Status	n	%	p-value	Status	n	%	p-value
Do you use biological agents in your center?			NA	Have you seen in your daily practice that HBV is reactivated after using biological agents?			NA
Yes	218/227	96		Yes	122/227	53.7	
No	9/227	4		No	105/227	46.3	
Number of patients using biological agents followed by centers				Does chemotherapy or IS therapy cause HBVr?			
0 – 10	28/218	12.3		Yes	222/227	97.8	
10 – 50	66/218	29.1		No	5/227	2.2	
50 – 100	36/218	15.8					
>100	88/218	38.8					
How would you evaluate your personal knowledge about HBV prophylaxis before treatment in patient with HBsAg-positive for use biological agents?			NA	Which routine tests do you screen for HBV infection before IS therapy?			NA
I have no idea	21/227	9.2		HBsAg	3/227	1.3	
Little	-	-		HBsAg and anti-HBs	7/227	3.1	
Good	129/227	56.8		HBsAg, anti-HBc IgG and anti-HBs	217/227	95.6	
Very good	77/227	34		I am not screening	-	-	
Which patients using biological agents should receive HBV prophylaxis? (multiple choice)			0.152	Which is the riskiest serological profile in HBV screening before chemotherapy or IS therapy?			0.521
Chronic HBsAg carriers	202/227	88.9		HBsAg (+) HBeAg(+)/(-), HBV-DNA > 2000 IU/mL	211/227	93	
anti-HBs and anti-HBc (+) patients with previous infections	133/227	58.5		HBsAg (-) anti-HBc IgG (+) anti-HBsAg (-)	13/227	5.7	
Only anti-HBc (+) patients	151/227	66.5		HBsAg (-) anti-HBc IgG (+) anti-HBsAg (+)	3/227	1.3	
anti-HBs (+) patients	36/227	15.8		I have no idea	-	-	
All of them	36/227	15.8					



**Table 2.** Data on physicians' application of biological agents in IS patients

Status	n	%	p-value	Status	n	%	p-value
How do you monitor HBVr? (multiple choice)			0.069	If there is no vaccine record before treatment / If the history is not reliable, which serological tests should be done? (multiple choice)			<0.001
Liver function tests	191/227	84.1		Measles, Mumps, Rubella	65/227	28.6	
Viral serology	162/227	71.3		Varicella	66/227	29	
Quantitative detection of HBV-DNA	210/227	92.5		Viral hepatitis (HAV, HBV, HCV)	219/227	96.4	
Clinical symptoms	136/227	59.9		Tuberculosis	154/227	67.8	
All of them	111/227	48.8		All of them	52/227	22.9	
I have no idea	-	-		I have no idea	8/227	3.6	
When is the best time to start HBV prophylaxis? (multiple choice)			0.576	How long should prophylactic antiviral therapy be continued after IS therapy is discontinued?			<b>0.014</b>
Concurrent with IS therapy	39/227	17.1		1 month	28/227	12.4	
1 week before IS therapy	100/227	44		2 months	36/227	15.8	
1 month before IS therapy	134/227	59		12 months	152/227	67	
Anytime	9/227	4		I have no idea	11/227	4.8	
I have no idea	4/227	1.7					
Which application has a high risk of HBVr (over 10%) according to drug groups?			<b>&lt;0.001</b>	Would it be useful to have a central warning system from the hospital computer system for patients at risk of HBVr during the IS therapy?			NA
Rituximab	187/227	82.4		Yes	218/227	96	
Infliximab	24/227	10.6		No	8/227	3.6	
Adalimumab	2/227	0.9		I have no idea	1/227	0.4	
Methotrexate	6/227	2.6					
Azathioprine	8/227	3.5					

HAV: Hepatitis A virus, HBV: Hepatitis B virus, HBVr: Hepatitis B virus reactivation, HCV: Hepatitis C virus, NA: Not applicable, IS: Immunosuppressive.

#### HBVr awareness and experience

It was observed that the use of biological agents that can cause HBVr is known in all fields (97.8%, n:222/227). Biological agents are used in 96% of participants and 53.7% have been encountered HBVr (Hematologist: 74.3%, Rheumatologist: 53.8%, Oncologist: 45.5%, Gastroenterologist: 44.7%, and Dermatologist: 14.3%). The HBVr rate

in patients followed-up in Dermatology is the lowest and statistically significant ( $p < 0.001$ , Pearson chi-square)

#### The value of screening tests

The question about screening test for IS patients before using biological agents was answered correctly by 95.2% of the participants. The distributions according to the fields are as follows: 97.4% in Gastroenterologist, 90.5% in Dermatologist, 87.9% in Oncologist, 97.1% in Hematologist, and 96.9% in Rheumatologist ( $p = 0.17$ , Fisher's exact test). Approaches of the participants, to patients without vacci-

nation records, and/or when a reliable history could not be obtained were answered correctly by a rate of 22.4%. Gastroenterologists' awareness of this condition was statistically significant ( $p < 0.001$ , Pearson chi-square).

### **Prophylaxis application**

In 14.5% of the participants answered correctly to the question in which patients prophylaxis should be applied. The distribution by specialty is as follows: 26.3% in Gastroenterologist, 14.3% in Dermatologist, 15.2% in Oncologist, 14.3% in Hematologist, and 7.7% in Rheumatologist ( $p = 0.15$ , Pearson chi-square).

Participants answered the question about the ideal time to use prophylaxis correctly at a rate of 5.8%. The distributions by specialty were as follows: 7.9% in Rheumatologist, 7.9% in Gastroenterologist, 5.3% in Dermatologist, 5.7% in Hematologist and 0% in Oncologist, and there is no statistically significant difference between the highest and lowest rates among specialties except for Oncologist ( $p = 0.53$  Fisher's exact test).

Participants answered the question about duration of use of antiviral prophylaxis correctly at a rate of 70.4%. The distributions by specialty were as follows: 82.6% in Hematologist, 66.7% in Rheumatologist, 73.7% in Gastroenterologist, 44.4% in Dermatologist, and 61.3% in Oncologist. The awareness level of Hematologists is statistically significant compared to other the other specialties ( $p = 0.01$ , Pearson chi-square).

### **Level of knowledge about HBVr**

In 93% of the participants correctly answered the situation with the highest risk of reactivation in the given serological profiles. The distributions by specialty were as follows: 96.9% in Rheumatologist, 89.5% in Gastroenterologist, 95.2% in Dermatologist, 90.9% in Oncologist, and 91.4% in Hematologist ( $p = 0.52$ , Fisher's exact test).

The question about reactivation monitoring was answered

correctly by 55.1% of the participants. The distributions by specialty were as follows: 65.8% in Gastroenterologist, 33.3% in Dermatologist, 42.4% in Oncologist, 60.0% in Hematologist, and 56.9% in Rheumatologist ( $p = 0.06$ , Pearson chi-square).

The question about the agent with the highest potential risk of reactivation was answered correctly by 82.8% of the participants. Hematologists' awareness of this topic was highest (94.3%) and statistically significant ( $p < 0.001$ , Pearson chi-square).

### **General opinion and suggestions**

The awareness of HBVr risk in patients using biological agents varies widely among Turkish physicians. Although current guidelines and recommendations are not fully known by physicians, the vast majority of physicians are able to perform and practice general screening. In 96.5% of the participants requested a warning in the automation systems and 99.6% of them suggested that a national regulation should be made.

## **DISCUSSION**

Due to the increasing use of IS therapies and the emerging risk of liver failure associated with these treatments in patients with HBV, screening for HBV prior to IS therapies is recommended in all current guidelines. However, there is no consensus on screening recommendations, and physicians are not sufficiently aware of the importance of this issue<sup>21-26</sup>. Among physicians who perform IS therapies and use biological agents, the rate of patients screened for HBV before treatment varies from 14% to 93% in the literature. The physician group with the lowest rate was oncologists; hematologists had the highest rate<sup>15,16,19,21-23</sup>. Our study showed that oncologists screen for HBV less than other specialties. While hematologists were more aware than other specialties in setting the ideal prophylaxis time point, it was observed that this rate was lower among oncologists. Currently, there are some recommendations in the literature on screening, monitoring, and treatment of

## HBVr in Oncology.

However, there are few formal recommendations for screening, monitor and treatment of HBVr in the oncology literature. As a result, numerous oncologists report not having observed this complication and many are unaware of current gastroenterology-hepatology recommendations for CHBV prophylaxis. Despite these recommendations for HBV screening, screening rates have been shown to be suboptimal in high-risk populations<sup>11</sup>.

In our study, the use of biological agents that can cause HBVr is known in all settings (97.8%). In 96% of the participants use biological agents and 53.7% of them have encountered HBVr. In the literature, the HBVr encounter rates of Oncologists, Rheumatologists, and Dermatologists are 22 – 30%, 7%, and 0%, respectively<sup>15,19,21</sup>. In our study, these rates are Hematologist: 74.3%, Rheumatologist: 53.8%, Oncologist: 45.5%, Gastroenterologist: 44.7%, and Dermatologist: 14.3%, which is quite high compared to the literature. Turkey is located in a region of intermediate endemicity for HBV infection<sup>26</sup>. Higher reactivation rates may have been found than in regions of low endemicity where studies on this topic have been conducted<sup>15,19,21</sup>. In countries located in regions of middle or high endemicity for HBV infection, IS therapy may increase the likelihood of HBVr exposure. Therefore, physicians need to take this into consideration. Our study shows that most physicians using IS therapy have already been encountered HBVr. For this reason, it is necessary to increase the awareness of all physicians using IS therapy about the importance of the issue before encountering HBVr<sup>19</sup>. Each country should form a common consensus in a working group. For this purpose, a consensus report on HBV screening, pretreatment and prophylaxis if necessary, due to the risk of HBVr in patients receiving IS treatment was released in our country in 2018<sup>8</sup>.

Relevant guidelines for HBVr, recommend testing the anti-HBc antibody along with HBsAg to screen the patient

for HBV<sup>13-17,24,25,27</sup>. If the patient is HBsAg-positive, it is recommended that HBV-DNA be tested in addition to other hepatitis markers. If the patient is HBsAg negative and anti-HBc-positive, HBV-DNA monitoring is recommended, and even prophylactic antiviral treatment may be required depending on IS treatment regimes. In our study, 95.6% of physicians who performed HBV screening before IS treatment screened HBsAg, anti-HBc IgG, and anti-HBs parameters. In similar studies, this rate varies from 22.6% to 91%<sup>16,19,21,22</sup>. In a study conducted in USA<sup>11</sup>, the HBV screening rates among Gastroenterologist, Dermatologist, Oncologist, Hematologist and Rheumatologist were 66.5%, 38.4%, 67.2%, 58.7%, and 46.4%, respectively, whereas in our study they were 97.4%, 90.5%, 87.9%, 97.1%, and 96.9%. This shows that HBV screening rates are high and our physicians have high awareness about HBVr. The risk of reactivation is calculated based on the combination of the patient's serological status (HBsAg-positive or negative) and the IS therapy given to the patient. Although data are limited, they show that physicians initiated antiviral therapy for HBVr primarily in patients with active HBV infection (52 – 82%) or chronic HBsAg carrier (46 – 60%)<sup>15,16</sup>. In our study, 88.9% of physicians initiated treatment in patients with chronic HBsAg carriers, and 66.5% in patients with pure anti-HBcIgG-positive. If reactivation occurs during follow-up of low-risk patients, treatment can be started early with close monitoring of the patient<sup>27</sup>. The rate of initiation of prophylactic antiviral therapy for HBVr in patients with previous HBV infection was reported to be 8.3% and 52% in two studies<sup>15,22</sup>. In our study, it was found that 58.5% of physicians initiated treatment for anti-HBc IgG-positive and anti-HBs-positive patients. Our data show that physicians started prophylactic antiviral treatment in all risk groups, especially in the group of HBsAg-positive patients and who often belong to the medium and high-risk group for HBVr.

Action tests is recommended in patients in whom antiviral treatment is not initiated for HBVr<sup>7,12</sup>. In a study conducted, 70% of physicians reported that they followed up the

group of patients in whom they did not initiate prophylaxis for reactivation risk and they most commonly used HBV-DNA and liver enzymes during follow-up<sup>16</sup>. Also, in our study, participants reported following quantitative measurement of HBV-DNA in 92.5%, liver function tests in 84.1%, viral serology in 71.3%, and clinical symptoms in 59.9%. In 82.4% (Hematologist 94.3%,  $p < 0.05$ ) of respondents chose rituximab (anti-CD20) as the most potent agent to cause reactivation. Statistically, there was a significant difference between the departments when answering in the question about the scheme of serological screening (Tuberculosis, measles, mumps, varicella, etc.) before starting treatment with biological agent.

HBV prophylaxis should be initiated 1-3 weeks before IS therapy<sup>8,27</sup>. Prophylactic therapy should be continued for an additional 12 months after discontinuation of IS therapies<sup>8</sup>. In our study, physicians were undecided about the timing of antiviral therapy. More participants felt that prophylactic antiviral therapy should be started before biological therapy than those who considered concurrent treatment. Most participants reported that they continued antiviral medication for 12 months after discontinuing biological agents.

According to our study, it was observed that physicians who initiated IS treatment had higher rates and awareness of HBVr screening compared with similar studies, and that screening tests were appropriate. Physicians with more than 10 years and 5-10 years of professional experience had higher participation in the study. These data suggest that the professional experience of the participants in the application of HBVr treatment is advanced. It is encouraging that the physicians included in the study in our country, where HBV infection is endemic, are aware of the risk of HBVr in individuals who have already had HBV infection and know that prophylaxis may be needed. It can be seen that the recommendations of the guidelines are followed in the clinical practice on HBVr. Another finding of our study is that physicians with more clinical experience of HBVr

perform more screening regarding HBVr. However, to avoid the negative consequences of HBVr, physicians who perform IS therapy should be aware of this complication. Our study is important to drawing attention to this issue. The limitation of our study is that the survey was restricted to one-month. Therefore, it may not reach most of the physicians using biological agents in our country. However, since our study presents multidisciplinary data, it will contribute to the literature in a general perspective.

In conclusion, reactivation is a serious and fatal condition, and the response to antiviral treatment after HBVr is inadequate. Moreover, the discontinuation of IS drugs that cause reactivation may lead to progression of the primary disease. Therefore, initiation of antiviral prophylaxis prior to IS therapy or chemotherapy may be life-saving. Given the increasing numbers on studies in the literature and guidelines on prevention for HBVr, training in congresses and symposiums will gain experience and awareness of physicians on this topic. In addition, computer alert software could increase interest and awareness in this regard.

### Conflicts of Interest

The authors have none to declare

### Author Contributions:

Yurtsever Ş, Peker BO and Gül Yurtsever S: Conceptualization, methodology, writing - original draft preparation and reviewing, software, data collection. Beckmann Y: Reviewing and editing. Sarıtaş Yüksel E, Payzın B, Topal F, Küçükzeybek Y, Akar S: Data curation, collection and reviewing

### Ethical Approval

This study was approved by İzmir Katip Çelebi University ethics committee of clinical research (Jan 10, 2019, Approval Number 6) and was conducted according to the guidelines of 1964 Declaration of Helsinki.

### **Funding**

None

### **Data Availability Statement**

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

## References

1. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care, and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: WHO press; 2015.
2. Gentile G, Antonelli G. HBV Reactivation in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Narrative Review. *Viruses*. 2019; 11(1049):1-17. doi:10.3390/v11111049
3. Özkan H. Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. *Euroasian J hepato-gastroenterology*. 2018; 8(1):73-74. doi:10.5005/jp-journals-10018-1264
4. Köse Ş, Mandracioğlu A, Çavdar G, et al. Seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C: A Community Based Study Conducted in Izmir. *Kafkas J Med Sci*. 2013; 4(3):95-101. doi:10.5505/kjms.2014.21043
5. Yenilmez E, Cetinkaya RA. Overuse of prophylaxis in HBsAg and/or anti-HBc positive patients after increasing awareness to prevent reactivation in patients receiving immunosuppressive therapies: How rational are our prophylaxis decisions according to the literature? *Le Infez Med*. 2019; 27(3):299-307.
6. Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation - recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. *Clin Exp Hepatol*. 2019; 5(3):195-202. doi:10.5114/ceh.2019.87631
7. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015; 148(1):221-244.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.10.038
8. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol*. 2018; 29(3):259-269. doi:10.5152/tjg.2018.18263
9. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49(5 Suppl):S156-65. doi:10.1002/hep.22945
10. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, et al. Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2012; 8(4):e32-9. doi:10.1200/JOP.2011.000450
11. Paul S, Shuja A, Tam I, et al. Gastroenterologists Have Suboptimal Hepatitis B Virus Screening Rates in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(8):2236-2241. doi:10.1007/s10620-016-4118-1
12. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015; 148(1):215-219; quiz e16-7. doi:10.1053/j.gastro.2014.10.039
13. Pietro K, Berg T, Buti M, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
14. Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int*. 2021; 15(5):1031-1048. doi: 10.1007/s12072-021-10239-x.
15. Khokhar OS, Farhadi A, McGrail L, et al. Oncologists and hepatitis B: a survey to determine current level of awareness and practice of antiviral prophylaxis to prevent reactivation. *Chemotherapy*. 2009; 55(2):69-75. doi:10.1159/000183731
16. Turker K, Oksuzoglu B, Balci E, et al. Awareness of hepatitis B virus reactivation among physicians authorized to prescribe chemotherapy. *Eur J Intern Med*. 2013; 24(8):e90-2. doi:10.1016/j.ejim.2013.07.008
17. Lee RSM, Bell CM, Singh JM, et al. Hepatitis B screening before chemotherapy: a survey of practitioners' knowledge, beliefs, and screening practices. *J Oncol Pract*. 2012; 8(6):325-328. doi:10.1200/JOP.2012.000597
18. Hwang JP, Fisch MJ, Lok AS-F, et al. Trends in hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy in a large US cancer center. *BMC Cancer*. 2013; 13(534):1-11. doi:10.1186/1471-2407-13-534
19. Stine JG, Bass M, Ibrahim D, et al. Dermatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection before initiating tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy. *South Med J*. 2011; 104(12):781-788. doi:10.1097/SMJ.0b013e318238b608
20. Toka B, Eminler AT, Gönüllü E, et al. Rheumatologists' awareness of hepatitis B reactivation before immunosuppressive therapy. *Rheumatol Int*. 2019; 39(12):2077-2085. doi:10.1007/s00296-019-04437-y
21. Stine JG, Khokhar OS, Charalambopoulos J, et al. Rheumatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection prior to initiating immunomodulatory therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(5):704-711. doi:10.1002/acr.20209
22. Marignani M, Marzano A, Begini P, et al. Perception of hepatitis B virus infection reactivation-related issues among specialists managing hematologic malignancies: result of an Italian survey. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(11):2564-2571. doi:10.3109/10428194.2013.879712
23. Gül Yurtsever S, Küçükzeybek Y, Kaya S, ve ark. Medikal onkoloji hastalarında Hepatit B seroprevalansı. *Nobel Med*. 2020; 16(3):29-34.
24. Lok ASF, Ward JW, Perrillo RP, et al. Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable. *Ann Intern Med*. 2012; 156(10):743-745. doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00013
25. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33(19):2212-2220. doi:10.1200/JCO.2015.61.3745
26. Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011; 11(337):1-12. doi:10.1186/1471-2334-11-337
27. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology*. 2015; 61(2):703-711. doi:10.1002/hep.27609



## Diagnostic and Prognostic Significance of Inflammatory Parameters in Diverticular Disease of the Colon

### Kolonun Divertiküler Hastalığında İnflamatuvar Parametrelerin Tanısal ve Prognostik Önemi

Ahmet Tarık Harmantepe<sup>1</sup>, Enis Dikicier<sup>1</sup>, Emre Gönüllü<sup>1</sup>, Recayi Çapoğlu<sup>1</sup>,  
 Atik Yıldırım<sup>2</sup>, Ulviyya Guliyeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sakarya University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Gölcük Necati Celik State Hospital, Department of Emergency, Kocaeli, Türkiye

<sup>3</sup> Kocaeli University Hospital, Department of Cardiology, Kocaeli, Türkiye

**ORCID ID:** Ahmet Tarık Harmantepe: <https://orcid.org/0000-0003-2888-7646>, Enis Dikicier: <https://orcid.org/0000-0002-5074-0299>  
Emre Gönüllü: <https://orcid.org/0000-0001-6391-4414>, Recayi Çapoğlu: <https://orcid.org/0000-0003-4438-4301>  
Atik Yıldırım: <https://orcid.org/0000-0001-9813-4768>, Ulviyya Guliyeva: <https://orcid.org/0000-0002-5405-1968>

\***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Ahmet Tarık Harmantepe, e-posta / e-mail: [tarikharmantepe@gmail.com](mailto:tarikharmantepe@gmail.com)

**Geliş Tarihi / Received :** 20-12-2022

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25-03-2023

**Yayın Tarihi / Online Published:** 30-04-2023

Harmantepe T.A., Dikicier E., Gönüllü E., Çapoğlu R., Yıldırım A., Guliyeva U. Diagnostic and prognostic significance of inflammatory parameters in diverticular disease of the colon, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2023;7(1):26-35

#### Abstract

**Aim** The aim of this study was to determine the presence of inflammation in asymptomatic diverticular disease using inflammatory parameters and to evaluate the relationship between inflammatory parameters and the degree of complication in symptomatic diverticular diseases.

**Material and Method** Clinical and dermographic findings of patients with acute diverticulitis, patients with diverticulosis and healthy volunteers were compared.

**Results** A healthy control group of 31 people, 40 patients with diverticulosis and 32 patients with acute diverticulitis were included in the study. Thirty-one (43.11%) patients were female and 41 (56.9%) male. RDW and MLR were significantly higher in patients with asymptomatic diverticulosis compared to the control group ( $p=0.02$ ,  $p=0.00$ , respectively). NLR and SII were significantly different among Hinchey groups ( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ , respectively).

**Conclusion** We concluded that there may be a mild inflammation in asymptomatic diverticulosis patients, and NLR and SII can provide information about the degree of acute diverticulitis.

**Keywords** Diverticulosis, inflammation, acute diverticulitis

#### Özet

**Amaç** Bu çalışmanın amacı, inflamatuvar parametreleri kullanarak asemptomatik divertiküler hastalıkta inflamasyon varlığını belirlemek ve semptomatik divertiküler hastalıklarda inflamatuvar parametreler ile komplikasyon derecesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem** Akut divertikülitli hastalar, divertikülozlu hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun klinik ve dermografik bulguları karşılaştırıldı.

**Bulgular** 31 kişilik sağlıklı kontrol grubu, 40 divertikülozlu hasta, 32 akut divertikülitli hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 31'i (%43,11) kadın, 41'i (%56,9) erkekti. Asemptomatik divertikülozlu hastalarda RDW ve MLR, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırayla  $p=0.02$ ,  $p=0.00$ ). Hinchey grupları arasında NLR ve SII anlamlı derecede farklıydı (sırayla  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ).

**Sonuç** Asemptomatik divertiküloz hastalarında ılımlı bir inflamasyon olabileceği, NLR ve SII' m akut divertikülitin derecesi hakkında bilgi verebileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler** Divertiküloz, inflamasyon, akut divertikülit

## INTRODUCTION

Diverticulum are structural changes that classically create pockets in the colon wall. Diverticulum occurs as a result of herniation of the mucosa and submucosa due to the defect in the circular muscle layers of the colon wall. Usually, diverticula form in areas where blood vessels penetrate the colon.<sup>1</sup> Diverticulum is the most common anomaly found in colonoscopy<sup>2</sup>. Although most patients with diverticulum are asymptomatic, approximately 25% of cases are symptomatic and 5% of cases have an acute episode of diverticulitis<sup>3</sup>.

If complications such as inflammation, perforation, fistula, abscess formation, obstruction or bleeding associated with the diverticula occur, it is called a complicated diverticula. Individuals with uncomplicated diverticular disease may have left iliac fossa pain, bloating, changes in bowel habit, and mild left iliac fossa tenderness on examination. Persons with acute diverticulitis typically present with severe left iliac fossa pain, fever, tachycardia, malaise, and altered bowel habits.

The pathogenesis of diverticular disease is multifactorial, complex and still poorly understood<sup>4</sup>. It has been suggested that chronic low-grade inflammation plays a role in the pathogenesis and particularly in symptomatic diverticular disease<sup>5,6</sup>. Few studies have been published with conflicting results regarding the coexistence of symptomatic diverticulosis, diverticulosis alone, and mucosal inflammation<sup>5,7,8</sup>

Inflammatory parameters obtained from complete blood count are a useful index for differential diagnosis or prognostic prediction of diseases as they are easily calculated and known to provide information about inflammatory activity<sup>9-11</sup>. Using inflammatory parameters, low-grade chronic inflammation characterized by a persistent increase in inflammatory cells and pro-inflammatory mediators can be detected.<sup>12</sup>

The aim of this study was to determine the presence of

inflammation in asymptomatic diverticular disease using inflammatory parameters and to evaluate the relationship between inflammatory parameters and the degree of complication in symptomatic diverticular diseases.

## MATERIAL and METHODS

The Ethics Committee of the Sakarya University School of Medicine approved the study and data collection (Number: E-71522473-050.01.04-194704-338).

Patients admitted to the emergency department due to diverticulitis at Sakarya University Training and Research Hospital between January 2018 and July 2022 and who were found to have diverticulum during colonoscopy were retrospectively scanned. In addition, those who had no complaints, had a screening colonoscopy, and were not found to have any endoscopic pathological findings were retrospectively screened as a healthy control group. Demographic and laboratory characteristics of the patients were examined. Age, gender, hgb, white blood cell (WBC), total bilirubin (tbil), red blood cell (RBC), red cell distribution width (RDW), neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelets, mean platelet volume (MPV), monocytes, mean erythrocyte volume (MCV), mean erythrocyte hemoglobin concentration (MCHC), mean corpuscular volume (MCH), platelet to lymphocyte ratio (PLR), monocyte to lymphocyte ratio (MLR), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and systemic inflammatory index (SII) values of the patients and control group were evaluated. Patients were classified as Hinchey 0 (H0), Hinchey 1 (H1), Hinchey 2 (H2), Hinchey 3 (H3) and Hinchey 4 (H4) in terms of the radiological Hinchey Classification. Data of the control group and asymptomatic patient group (H0) were compared. In addition, the data between Hinchey classes were compared.

## Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 25.0 was used for data analysis. Kolmogorov-Smirnov test was used to test the suitability of the data for normal distri-



bution. While performing descriptive statistics, the distribution of quantitative data was expressed as mean±standard deviation, and categorical data were expressed as percentages. One way Anova test was used for the analysis of parametric quantitative data, Krusgal Wallis H test was used for the analysis of non-parametric quantitative data, and Chi-Square test was used for the analysis of categorical data. The Mann-Whitney-U test was used for pairwise comparisons between the variables in which a significant difference was found in the Krusgal Wallis H test and evaluated by applying Bonforoni correction. The Tukey test was used to determine which groups had a statistically significant difference between the groups whose One Way Anowa test was significant. For statistical significance, the total type-1 error level was used as 5%.

## RESULTS

When the control group was compared with the asymptomatic H0 patient group no statistically significant difference was found for gender (p=0.81), age (p=0.885), wbc

(p=0.394), tbil (p=0.949), NLR (p=0.954), PLR (p=0,430), SII (p=0,745), while statistically significant difference was found for RDW (p=0.02) and MLR (p=0.00) (Table 1).

Of the patients, 31 (43.11%) were female and 41 (56.9%) were male. When the patients were categorized in terms of the Hinchey classification, no statistically significant difference was found between the groups in terms of gender (p=0.21) (Table 2).

The mean age of the patients was 58.11±14.33. When the patients were categorized in terms of the Hinchey classification, there was a significant age difference between the groups. (F(4,71) = 3.480, p=0.012, r=0.41) (Table 3).

There was no significant difference between Hinchey classes in terms of platelet, MPV, MCV, MCH, lymphocyte values, and PLR, MLR (respectively H(4)=5.167, p=0.27, H(4)=8.56, p=0.07, H(4)=8.715, p=0.06, H(4)=7.118, p=0.13, H(4)=9.344, P=0.053, H(4)=7.288, p=0.121,

**Table 1:** Comparison of healthy control group and Hinchey 0 patient group

	Gender		Age	WBC	RDW	T.BİL	NLR	PLR	SII	MLR
	Female	Male								
Control	20 (%52,6)	11 (%33,3)	61.06± 12,7	6,83± 1,77	14,07± 1,59	0,64± 0,27	2,03± 0,75	129,61± 51,55	522,34± 237,59	0,19± 0,69
Hinchey 0	18(%47,4)	22(%66,7)	61,65± 11,7	7,35± 1,54	15,79± 3,23	0,62± 0,28	2,05± 0,86	125,72± 58,25	554,25± 348,16	0,26± 0,10
p value	0,810		0,885	0,394	0,02	0,949	0,954	0,430	0,745	0,00

**Table 2:** Gender distribution by Hinchey classification

	Hichey 0	Hinchey 1	Hinchey 2	Hinchey 3	Hinchey 4	p value
Female	18 (%58.1)	10 (%32.3)	1 (%3.2)	0 (%)	2 (%6.5)	0.21*
Male	22 (%53.7)	14 (%34.1)	1 (%2.4)	4 ((%9.8)	0 (%)	
* Chi-square test						

**Table 3:** One Way Anova test between groups for age by Hinchey classification

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig
Between Groups	2509.428	4	627.357	3.480	0.012
Within Groups	12079.683	67	180.294		
Total	14589.111	72			

H(4)=8.522, p=0.07, H(4)=8.828, p=0.06) (Table 3).

H(4)=44.355, p<0.0, H(4)=13.302, p=0.01, H(4)=9.875, p= 0.04, H(4)=9.605, p=0.04, H(4)=35.356, p<0.01, H(4)=29.521, p<0.01) (Table 4).

WBC, RBC, neutrophil, MCHC, HGB, tbil levels, NLR and SII differ significantly between Hinchey classes (respectively H(4)=38.188, p<0.01, H(4)=16.731, p<0.01,

Table 4: Krusgal Wallis H analysis of variables by Hinchey classification						
	N	X	S.S	Mean Rank	X2	p value
RDW						
Hinchey 0	40	15.79	3.23	43.70	16.731	<0.01
Hinchey 1	24	13.74	1.55	25.73		
Hinchey 2	2	13.50	0.98	21.75		
Hinchey 3	4	13.60	1.60	23.50		
Hinchey 4	2	18.90	4.66	62.50		
MCHC						
Hinchey 0	40	32,50	1,20	30.55	13.302	0.01
Hinchey 1	24	33,21	0,63	44.33		
Hinchey 2	2	33,00	1,41	41.25		
Hinchey 3	4	33,90	0,84	58.00		
Hinchey 4	2	31,85	0,35	13.75		
MCH						
Hinchey 0	40	28,67	2,36320	32.91	9.344	0.053
Hinchey 1	24	29,62	1,63	42.83		
Hinchey 2	2	28,55	1,90	29.50		
Hinchey 3	4	30,40	3,46	51.88		
Hinchey 4	2	25,70	1,97	8.50		
NLR						
Hinchey 0	40	2,05	0.86	24.10	35.356	<0.01
Hinchey 1	24	4,27	2,73	48.83		
Hinchey 2	2	2,98	0,74	46.00		
Hinchey 3	4	9,49	4,55	64.75		
Hinchey 4	2	15,39	3,93	70.50		
SII						
Hinchey 0	40	554,25	348,16	25.68	29.521	<0.01
Hinchey 1	24	1068,31	712,28	47.75		
Hinchey 2	2	620,63	196,24	37.50		
Hinchey 3	4	2610,40	1223,87	65.00		
Hinchey 4	2	5064,53	1294,15	71.50		

In terms of SII value; there was a significant difference between H0 and H1, H3, H4, (respectively  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ), between H1 and H0, H3, H4 (respectively  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ), between H3 and H0, H1 (respectively  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ).

In terms of NLR value; A statistically significant difference between H0 and H1, H3, H4 (respectively  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ), and between H1 and H0, H3, H4 ( $p < 0.01$ ,  $p = 0.01$ ,  $p < 0.01$ , respectively) detected.

### DISCUSSION

Although the underlying pathological mechanisms in the formation of colonic diverticulum remain unclear, it is known that genetics, age, diet, constipation and microbiota have an effect<sup>1</sup>.

The association of inflammation with colonic diverticulum formation has been investigated in studies. When Humes et al. compared symptomatic and asymptomatic uncomplicated diverticulosis patient groups, they showed higher TNF- $\alpha$  and IL-6 expression in the symptomatic patient group<sup>5</sup>. Tursi et al. investigated lymphocyte and neutrophil infiltration in the histopathological evaluation of the biopsy material taken from the colon of the healthy control group, the patient group with asymptomatic diverticulosis, the symptomatic uncomplicated patient group and the complicated patient groups. Even in the patient group with asymptomatic diverticulosis, increased lymphocytic infiltration was found compared to the healthy control group, while neutrophilic infiltration was reported to be higher in acute complicated diverticulitis compared to its grades<sup>13</sup>.

20-25% of patients with colonic diverticulosis become symptomatic and 25% of symptomatic patients develop diverticulitis<sup>14,15</sup>. The pathogenetic mechanisms that cause the symptoms to occur are still debated as there is still no consensus on the definition of the disease. d<sup>16</sup>.

In a study by Peery et al. on 619 patients with diverticulosis and/or abdominal pain and irritable bowel syndrome (IBS) who underwent screening colonoscopy, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), when CD4+ cells in biopsies from the sigmoid colon mucosa were compared with controls without diverticulosis. , mRNA measurements of CD8+ cells and CD57+ cells found no evidence of mucosal inflammation<sup>17</sup>.

NLR, PLR, SII, and LMR can be calculated using a complete blood count. In recent years, these biomarkers have seen significant clinical and scientific evaluation. It is used as an indicator of staging and prognosis in some types of cancer, as well as an indicator of inflammation<sup>18-21</sup>.

In studies on inflammatory indices and diverticulitis, Reynolds et al. found that NLR was a better guide than CRP, WBC, and neutrophil in determining the need for intervention<sup>22</sup>. Yaniv et al found that high NLR and PLR were associated with acute diverticulitis recurrence<sup>23</sup>.

In our study, we wanted to investigate whether there would be mild inflammation in patients with diverticulosis, even if it was not symptomatic, with inflammatory indices obtained from complete blood count. We also investigated the relationship between the classification of diverticulitis and inflammatory indices. In our study, when we compared the healthy control group with asymptomatic diverticulosis patients, it was found that RDW and MLR were significantly higher in patients with asymptomatic diverticulosis. This result suggests that patients with diverticulosis may have mild inflammation, even if they are not symptomatic. Because monocyte is responsible for late inflammation after neutrophil. It has been reported in other studies that RDW is elevated in inflammatory bowel disease, celiac disease, pulmonary embolism and acute appendicitis<sup>24,25</sup>. It was observed that WBC, RDW, neutrophil, MCHC, tbil, NLR and SII were significantly increased in terms of the grade of Hinchey classification. This shows us that NLR and SII can give information about the degree of severity

of diverticulitis. No significant difference was observed in MLR. We think that this is due to the fact that monocyte rises in the late phase after neutrophils in inflammation.

### **CONCLUSION**

As a result, we demonstrated the relationship between asymptomatic diverticulosis patients and mild inflammation. In addition, NLR and SII may be decisive about the degree of acute diverticulitis. However, prospective studies with larger numbers of patients are needed.

### **Conflict of Interest**

None declared by the authors.

### **Ethical Approval**

This study was approved by Sakarya University Ethics Committee (05/12/ 2022: 71522473-050.01.04-194704-338)

### **Funding**

None declared by the authors.

### **Informed Consent**

Retrospective study

### **Data Availability Statement**

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

### **Limitations of the Study**

This study was conducted in a single center and with a small number of patients.

#### References

1. Thompson, A. E. Diverticulosis and Diverticulitis. *JAMA* 316, 1124 (2016).
2. Everhart, J. E. & Ruhl, C. E. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 136, 741–754 (2009).
3. Tursi, A. Advances in the management of colonic diverticulitis. *CMAJ* 184, 1470–1476 (2012).
4. Walker, M. M. & Harris, A. K. Pathogenesis of diverticulosis and diverticular disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 63, 99–109 (2017).
5. Humes, D. J. et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. *Neurogastroenterol. Motil.* 24, 318–e163 (2012).
6. Spiller, R. How inflammation changes neuromuscular function and its relevance to symptoms in diverticular disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 40 Suppl 3, S117–20 (2006).
7. Elli, L. et al. Absence of mucosal inflammation in uncomplicated diverticular disease. *Dig. Dis. Sci.* 56, 2098–2103 (2011).
8. Tursi, A. et al. Musosal tumour necrosis factor  $\alpha$  in diverticular disease of the colon is overexpressed with disease severity. *Colorectal Dis.* 14, e258–63 (2012).
9. Kelly, M. E. et al. The Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Severity Predictor of Acute Appendicitis, Length of Hospital Stay and Postoperative Complication Rates. *Dig. Surg.* 32, 459–463 (2015).
10. Yamanaka, T. et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 73, 215–220 (2007).
11. Gönüllü, E., Kucuk, F., Bayhan, Z., Harmantepe, A. T. & Capoglu, R. Akut Kolesistite Kolesistektomi veya Kolesistostomi Yapılması Gerekecek Hastaların Ayırt Edilmesinde Biyolojik İndeksler Kullanılabilir mi? *Sakarya Tıp Dergisi* 12, 489–495.
12. Nøst, T. H. et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *Eur. J. Epidemiol.* 36, 841–848 (2021).
13. Tursi, A. et al. Assessment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 42, 699–703 (2008).
14. Tursi, A., Papa, A. & Danese, S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 42, 664–684 (2015).
15. Painter, N. S. & Burkitt, D. P. Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clin. Gastroenterol.* 4, 3–21 (1975).
16. Tursi, A. & Elisei, W. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diverticular Disease. *Mediators Inflamm.* 2019, 8328490 (2019).
17. Peery, A. F. et al. Colonic Diverticula Are Not Associated With Mucosal Inflammation or Chronic Gastrointestinal Symptoms. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 884–891.e1 (2018).
18. Gönüllü, E. et al. andisit Öngörme Başarısı Açısından Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit Oranı ile Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeksin Karşılaştırılması. *Tek Merkez Deneyimi. Kocaeli Tıp Dergisi* 11, 130–137 (2022).
19. Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Hobbs, N. & Mansour, M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Surg.* 219, 154–163 (2020).
20. Lee, W. S. & Kim, T.-Y. Is mean platelet volume a new predictor in confirming a diagnosis of acute appendicitis? *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* vol. 17 E125–6 (2011).
21. Absenger, G. et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br. J. Cancer* 109, 395–400 (2013).
22. Reynolds, I. S. et al. The Utility of Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Intervention in Acute Diverticulitis. *Dig. Surg.* 34, 227–232 (2017).
23. Zager, Y. et al. Associations of novel inflammatory markers with long-term outcomes and recurrence of diverticulitis. *ANZ J. Surg.* 90, 2041–2045 (2020).
24. Hagh, A. R., Pourmohammad, P. & Rabiee, M. A. S. Accuracy of Mean Platelet Volume (MPV) and Red Cell Distribution Width (RDW) for the Diagnosis of Acute Appendicitis: Evaluation of Possible New Biomarkers. *Adv J Emerg Med* 4, e20 (2020).
25. Anand, S. et al. Utility of Red Cell Distribution Width (RDW) as a Noninvasive Biomarker for the Diagnosis of Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 5222 Cases. *Diagnostics (Basel)* 12, (2022).



## Effect of Effervescent C Vitamins on the Surface Roughness and Color Stability of Composite Resins

### Efervesan C Vitaminlerinin Kompozit Reçinelerin Yüzey Pürüzlülüğü ve Renk Stabilitesi Üzerine Etkisi

  Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk<sup>2</sup>,  Ebru Delikan<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Assistant Professor Dr., Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Mersin University, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup> Associate Professor Dr., Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Nuh Naci Yazgan University, Kayseri, Türkiye

ORCID ID: Ebru Delikan: <https://orcid.org/0000-0003-1624-3392>, Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk: <https://orcid.org/0000-0002-7879-8150>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk, e-posta / e-mail: [aysetugbal1@gmail.com](mailto:aysetugbal1@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 29-12-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 05-03-2023

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2023

Ertürk-Avunduk A.T., Delikan E., Effect of effervescent c vitamins on the surface roughness and color stability of composite resins, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2023;7(1):43-53

This study has been presented orally at the 2nd International Dentistry Congress (22-24 September 2022, Sivas).

#### Abstract

**Aim** To investigate the effect of effervescent vitamins C on the color change and surface roughness of resin composites.

**Material and Method** 30 specimens (8 mm\*2 mm) were prepared for each restorative material (G-aenial Posterior, Solidex). The specimens were polymerized with LED device for 20 seconds and were incubated in distilled water for 24 hours for post-polymerization. Initial color values were measured using a spectrophotometer (Vita Easyshade V, Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Germany), and initial surface roughness was measured with roughness tester (Mitutoyo SJ-410 Surfrest Analyzer). The specimens were randomly divided into 3 groups according to their immersion solution (Redoxon, Ocean efervit, and distilled water). During the 28-day test period, the specimens were immersed in the solutions for 2 minutes, twice a day. Color and surface roughness measurement procedures were repeated. Data were analysed using One-way ANOVA, Tukey test, and t-test (p=0.05).

**Results** When the color change ( $\Delta E_{00}$ ) results are examined statistically; the highest  $\Delta E$  values were observed in the Redoxon group, regardless of the restorative material. G-aenial Posterior specimens from both study groups and Solidex specimens incubated in Redoxon showed clinically unacceptable discoloration. When the average roughness values (Ra) are analyzed statistically, roughness values above the threshold surface roughness (Ra=0.2  $\mu$ m) was detected in all groups. However, no statistically significant difference between groups (p>0.05).

**Conclusion** Despite the fact that effervescent C vitamins significantly increased the discoloration of the tested composite resins, not cause a statistically significant difference in surface roughness.

**Keywords** Vitamin C, effervescent tablet, composite resin, color stability, surface roughness

#### Özet

**Amaç** Bu çalışmanın amacı, efervesan C vitamin tabletlerinin kompozit rezinlerin renk değişimine ve yüzey pürüzlülüğüne olan etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem** Kompozit rezin materyallerinin (G-aenial Posterior ve Solidex) her biri için 8 mmx2 mm boyutlarında 30 adet numune teflon kalıp kullanılarak hazırlandı ve LED ışık kaynağı ile 20 saniye polimerize edildi. Post-polimerizasyon için distile su içerisinde 24 saat inkübe edildi. Numunelerin başlangıç renk değerleri spektrofotometre cihazı (Vita Easyshade V, Vita Zahnfabrik, Almanya) ile, başlangıç yüzey pürüzlülükleri ise pürüzlülük test cihazı (Mitutoyo SJ-410 Surfrest Analyzer) ile ölçüldü. Numuneler çalışmada değerlendirilen solüsyonlara (Redoxon, Ocean efervit ve distile su) göre rastgele üç gruba ayrıldı ve 28 günlük deney süresi boyunca günde iki kez 2 dakika boyunca çözeltilere daldırıldı. Deney süresi sonunda renk ve yüzey pürüzlülük ölçümleri tekrarlandı. Verilerin analizinde One-way ANOVA, Tukey testi ve t-testi kullanıldı (p=0,05).

**Bulgular** Renk değişiminin ( $\Delta E_{00}$ ) sonuçları istatistiksel olarak incelendiğinde; restoratif materyalden bağımsız olarak en yüksek  $\Delta E$  değerleri Redoxon grubunda görüldü. G-aenial Posterior numuneleri ve Redoxon'da inkübe edilen Solidex numunelerinin klinik olarak kabul edilemez renk değişiklikleri gösterdiği saptandı. Ortalama pürüzlülük değerleri (Ra) istatistiksel olarak analiz edildiğinde, tüm gruplarda eşik yüzey pürüzlülüğünün (Ra=0,2  $\mu$ m) üzerinde değerler tespit edildi. Ancak gruplar arasında ilk ve ikinci ölçümler arasında pürüzlülük açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

**Sonuç** Efervesan C vitaminleri, test edilen kompozit rezinlerde önemli ölçüde renklenmeye neden olurken, yüzey pürüzlülüğünde istatistiksel olarak anlamlı farklılığa yol açmamıştır.

**Anahtar Kelimeler** C vitamini, efervesan tablet, rezin kompozit, renk stabilitesi, yüzey pürüzlülüğü.

## INTRODUCTION

Minimal interventional dentistry approaches have led to an enhancement in the use of resin-based composite materials to satisfy the increasing esthetic expectations of patients<sup>1</sup>. In addition to the advantages of these materials such as bonding to dental tissues and less preparation requirement, some disadvantages may cause restoration failure in clinical conditions such as discoloration, deterioration in surface properties, and polymerization shrinkage that causes microleakage<sup>2</sup>.

Restorations are exposed to several conditions that cause physical and mechanical changes such as wear and discoloration in the oral cavity<sup>3</sup>. The reason for the discoloration encountered due to these conditions can be internal (monomer content, particle size and filler ratio) and external origin (such as coffee, tea, orange juice, acidic beverages, and oral hygiene habits)<sup>4</sup>. Preservation of the initial color, called color stability, is a very important feature in dental restorations. It may be related to the surface characteristics of resin composites such as roughness and water absorption<sup>5,6</sup>. The hydrophilic nature of the resin matrix of composite materials exposed to staining beverages affects their color stability and water absorption potential. In addition, the roughness of the restoration surfaces creates areas suitable for plaque accumulation and discoloration by the adhesion of the pigments to the plaque<sup>7</sup>.

In recent years, the daily use of vitamins to strengthen the

immune system has increased. Vitamin C, one of them, reduces the pH below 2.0 in the oral environment when used in syrup, effervescent and chewable tablet forms<sup>8</sup>. Previous studies have shown that supplements such as vitamins and multivitamins with different forms change the surface properties of teeth and increase microhardness and tooth erosion due to their acid content and low pH potentials<sup>9-12</sup>. The acids in the vitamins dissolve the organic matrix structure of the composite resins, the staining substances are absorbed, and thus the composite restorations exhibit discoloration<sup>13</sup>.

In the literature, there are currently few studies focused on investigating the surface roughness and color stability of dental materials treated with effervescent vitamin C tablets. Therefore, the purpose of the study is to investigate the effect of supplemental vitamin C tablets on the color change and surface roughness of resin composites. The definitions of the study's null hypotheses were as follows: [1] effervescent vitamin C tablets do not cause color change on resin composites, [2] effervescent vitamin C tablets do not affect the surface roughness of restorative materials.

## MATERIAL and METHODS

A microfilled hybrid resin composite [G-aenial Posterior (GP)], and an indirect resin composite [Solidex (SDX)] were evaluated in the current study. And the chemical composition of these restorative materials is given in Table

**Table 1.** Materials used in the study

Product	Lot No	Manufacturer	Shade	Classification	Composition
G-aenial Posterior (GP)	1709223	Kuraray Noritake Dental Inc.; Okayama, Japan	A3	Microhybrid composite	UDMA, dimethacrylate co-monomers, strontium and lanthanoid, fluoroaluminosilicate glass, silica (Bis-GMA-free)
Solidex (SDX)	1606112	Shofu Dental Corporation, Quioto, Japan	A3	Light-curing ceramic filled, microhybrid indirect composite	UDMA, Silicon dioxide, aluminum oxide (53%), other fillers (25%), DMAE methacrylate (22%)

Abbreviations: GP: G-aenial Posterior posterior composite, SDX: Solidex, Bis-GMA = bisphenol-glycidyl methacrylate; TEGDMA = triethyleneglycol dimethacrylate; UDMA = urethane dimethacrylate, DMAE: dimethylaminoethyl

1.

### Specimen preparation

A schematic illustration of study design is presented in Figure 1. The sample size was calculated using G\*Power program (version 3.1.9.4, Heinrich Heine, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany). A significance level of 0.05 and an effect size of 0.25 were assumed in the calculations, and 10 specimens from each final subgroup were prepared to provide a total of 30 specimens. Teflon molds in size of 8x2 mm were used to prepare specimens for each resin composite (GP and SDX). A mylar strip band and a glass plate were used to obtain smooth surfaces on the specimens. All of the specimens were polymerized using a LED (D-Light Pro, GC, Japan) with irradiation of 1200 mW/cm<sup>2</sup> for 20 sec. The SDX specimens were additionally cured in the Solidilite multifocal light-curing unit (Shofu Inc., Kyoto, Japan) for 3 more minutes. A polishing system (Super-Snap Rainbow Technique Kit, Shofu Inc., Kyoto, Japan) was applied to a single surface of the specimens in each group. Then the specimens were post-polymerized in distilled water at 37°C for 24 hours.

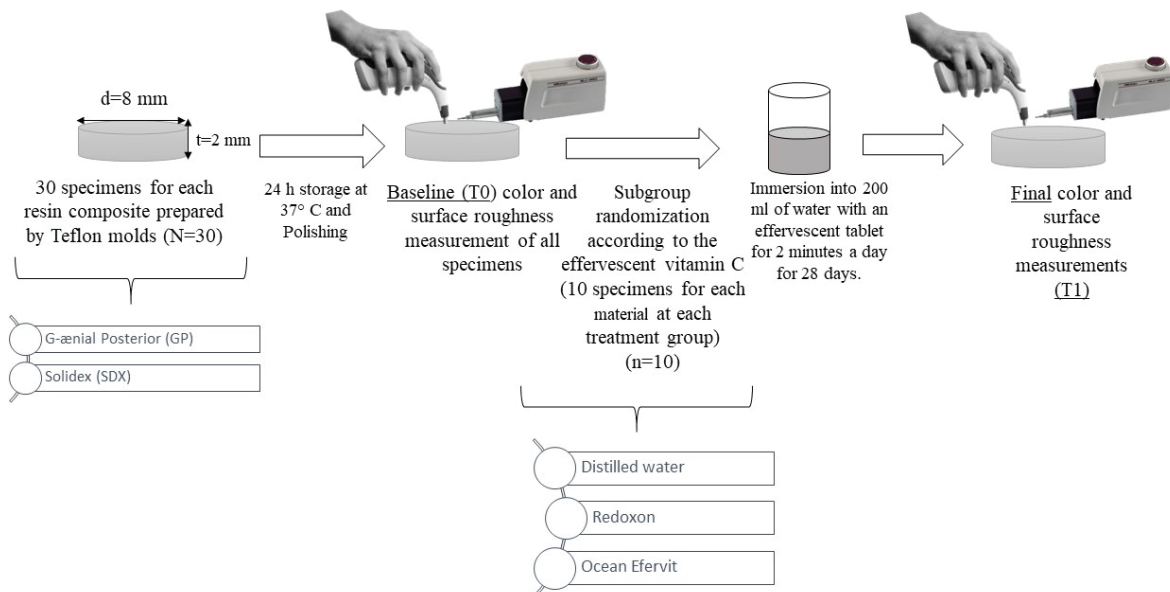
Figure 1. Schematic illustration of study design.

### Color measurement

A digital spectrophotometer (Vita Easyshade V, Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Germany) was used to measure the baseline colors (T<sub>0</sub>) of the specimens. The device's probe was positioned in the center of the specimens, which are on a white surface without reflection. "L\*", "C\*", and "H\*" values were averaged after being measured three times for each specimen. The spectrophotometer was re-calibrated after every nine measurements according to the manufacturer's recommendations.

### Surface roughness measurement

Initial surface roughness (Ra) measurements (T<sub>0</sub>) were determined with a contact profilometer (Mitutoyo, Surf-test SJ-410, Japan) with a measuring distance of 4 mm and a cut-off value of 0.8 mm. Before each measurement, the calibration was performed with the aid of a reference plate with a Ra value of 3.05 μm. Three measurements obtained from the center of each specimen surface were averaged and Ra values (μm) were recorded.





### Staining procedure

The chemical compositions of vitamins C used in the present study are given in Table 2. Specimens in the study group were immersed in 200 ml of water with an effervescent tablet for 2 minutes a day for 28 days<sup>14</sup>. The staining solutions were re-prepared daily. For the vitamin groups, the specimens were kept in 20 ml of distilled water for the remaining time. Following this process, the specimens were rinsed with water for 10 s and gently dried. The specimens of the control group were immersed in distilled water throughout the experiment.

Product	Manufacturer	Erosion related ingredient	pH
Redoxon Effervescent tablet	Bayer	L-ascorbic acid, Malic acid, Citric acid	4.32
Ocean efervit Effervescent tablet	Orzax	Citric acid anhydrate, L-ascorbic acid, lactose anhydrate	4.69

When the immersion period was completed, the final color and surface roughness measurements (T1) were performed. To evaluate the color differences between the baseline and final color measurements after staining,  $\Delta E_{00}$  (T1- T0) values were calculated via the following formulation:

$$\Delta E_{00} = \left[ \left( \frac{\Delta L}{k_L S_L} \right)^2 + \left( \frac{\Delta C}{k_C S_C} \right)^2 + \left( \frac{\Delta H}{k_H S_H} \right)^2 + R_T \left( \frac{\Delta C}{k_C S_C} \right) \left( \frac{\Delta H}{k_H S_H} \right) \right]^{1/2}$$

In this study, using the CIEDE2000 (1:1:1) formula, a 50:50% acceptability threshold (AT: $\Delta E_{00}=1.8$ ) and 50:50% perceptibility threshold (PT: $\Delta E_{00}=0.8$ ) were determined for all resin-based materials.

### Surface topography evaluation by Scanning Electron Microscope (SEM)

Scanning electron microscope images were taken from randomly chosen specimens following the staining procedure. Specimens were sputter-coated with palladium in

the ion plating unit (Polaron SC500 sputter coater, FISIONS Instrument, UK) and were observed by SEM device (Zeiss GEMINI 500, Zeiss, Oberkochen, Germany) at the Erciyes University Technology Research and Application Center. The surface of the specimen was entirely scanned and representative areas were photographed at 1,500x magnification.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (version 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The normality of the  $\Delta E_{00}$  and Ra ( $\mu\text{m}$ ) data was determined using the Shapiro-Wilk test. One-way ANOVA was used for statistical analysis of the measured parameters. Tukey test for pairwise comparisons and Student t-test for dependent variables were performed. P=0.05 was set as the level of statistical significance.

### RESULTS

The mean  $\Delta E_{00}$  values (T1- T0) and standard deviations of the restorative materials after treatment with effervescent vitamin C are shown in Table 3. When the color change ( $\Delta E_{00}$ ) results were evaluated; the highest  $\Delta E$  values were observed in the Redoxon group, regardless of the restorative material. G-aenial Posterior specimens from both vitamin C groups and SDX specimens incubated in Redoxon showed clinically unacceptable (AT>1.8) discoloration. Also, both materials in all solutions presented perceptible (PT>0.8) discoloration. In both materials, the specimens in the distilled water group exhibited the lowest color change. There were statistically significant differences between the solutions for both restorative materials ( $p^a=0.000$ ). No significant differences was found between composite materials used in this study in each treatment group ( $p^b=0.204$ ,  $p^b=0.351$ , and  $p^b=0.873$ , respectively).

The mean surface roughness (Ra) values and standard deviations of the restorative materials after treatment with effervescent vitamin C are summarized in Table 4. When the average roughness values (Ra) were evaluated, rough-

ness above the threshold surface roughness ( $Ra=0.2\mu m$ ) was detected in all groups. However, the difference was not statistically significant between solution groups in all restorative materials at each time-period ( $p^b>0.05$ ). Solidex specimens in Ocean-efervit solution exhibited more roughness values ( $Ra1$ ) and the difference between groups was statistically significant ( $p^a=0.041$ ). After treatment with solutions, GP showed fewer roughness values than Solidex.

The difference in surface roughness between restorative materials in the same period is schematized in Figure 2. Regarding  $Ra0$ , no significant differences were detected between resin composites in each treatment group ( $p>0.05$ ). However, regarding the  $Ra1$ , there were significant differ-

ences between resin composites due to the SDX exhibiting more surface roughness in Ocean efervit group ( $p=0.045$ ).

#### Assessment of SEM images

Scanning electron microscope images of a specimen from each group of GP and SDX are shown in Figure 3 and Figure 4, respectively. SEM micrographs of the GP specimens treated with Redoxon and Ocean efervit revealed a more surface porosity compared to specimens immersed in distilled water (Figure 3). However, the SDX specimens immersed in Ocean efervit displayed more alterations than other groups (Figure 4).

**Table 3.** The mean  $\Delta E_{00}$  (T1- T0) values $\pm$ standard deviations after immersion in vitamins C.

Materials	Solutions			Results
	Distilled water	Redoxon	Ocean-efervit	
GP $\Delta E_{00}$	1.30 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>	*4.31 $\pm$ 0.66 <sup>b</sup>	*3.69 $\pm$ 1.45 <sup>b</sup>	$p^a=0.000$
SDX $\Delta E_{00}$	1.38 $\pm$ 0.9 <sup>a</sup>	*4.12 $\pm$ 1.55 <sup>b</sup>	1.61 $\pm$ 0.77 <sup>a</sup>	$p^a=0.000$
Results	$p^b=0.204$	$p^b=0.351$	$p^b=0.873$	

Lower letters indicate the difference between lines. capital letters indicate the differences between rows. AT:  $\Delta E00=1.8$  and PT: $\Delta E00=0.8$   
 GP: G-ænial Posterior , SDX:Solidex.  
 $p^a$  values are based on One-way ANOVA test,  $p^b$  values are based on The Student t-test. \* $p<0.05$  is significant.

**Table 4.** Comparison of mean  $Ra$  values for material groups and tested vitamins C.

Materials	Solutions			Results
	Distilled water	Redoxon	Ocean-efervit	
GP				
$Ra0$	1.21 $\pm$ 0.84	1.47 $\pm$ 1.33	1.68 $\pm$ 1.01	$p^a=0.616$
$Ra1$	1.21 $\pm$ 0.86	1.36 $\pm$ 1.01	1.73 $\pm$ 1.1	$p^a=0.491$
Results	$p^b=0.771$	$p^b=0.663$	$p^b=0.965$	
SDX				
$Ra0$	1.67 $\pm$ 1.01	1.82 $\pm$ 0.93	1.46 $\pm$ 0.51	$p^a=0.318$
$Ra1$	2.20 $\pm$ 1.57 <sup>b</sup>	2.04 $\pm$ 1.01 <sup>b</sup>	3.03 $\pm$ 1.66 <sup>a</sup>	$p^a=0.041^*$
Results	$p^b=0.675$	$p^b=0.840$	$p^b=0.522$	

Lower letters indicate the difference between lines and capital letters indicate the difference between columns  
 GP: G-ænial Posterior, SDX:Solidex.  
 $p^a$  values are based on One-way ANOVA test,  $p^b$  values are based on The Student t-test. \* $p<0.05$  is significant. The acceptability threshold of surface roughness was considered as  $0.2\mu m$ .

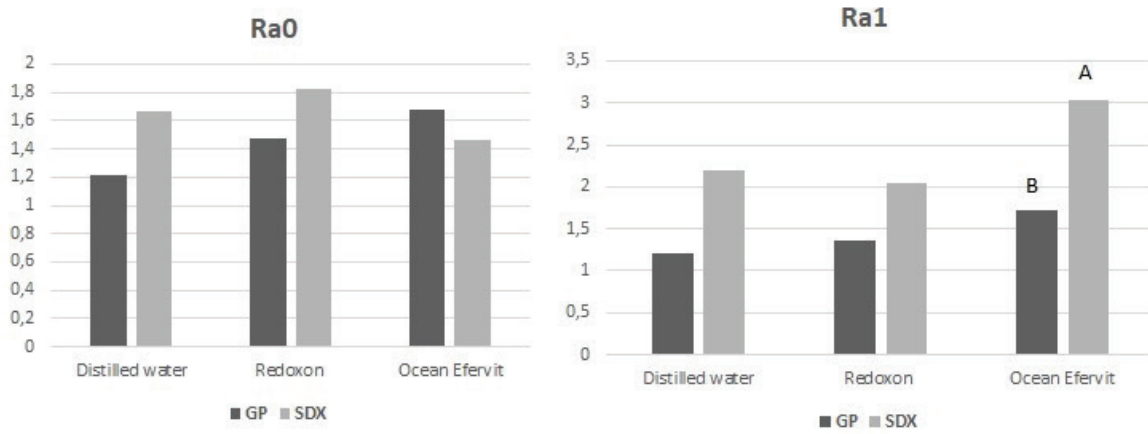


Figure 2. Average Ra values of resin composite materials before and after treatment procedure. GP: G-ænial Posterior, SDX: Solidex. Capital letters indicate statistical difference between resin composite materials.

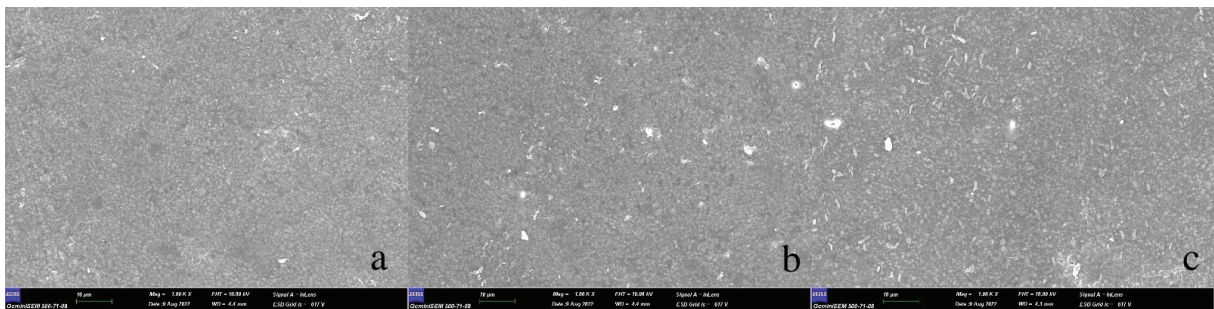


Figure 3. SEM images of a G-ænial Posterior specimen. (a) control group, (b) Redoxon group, (c) Ocean efervit group.

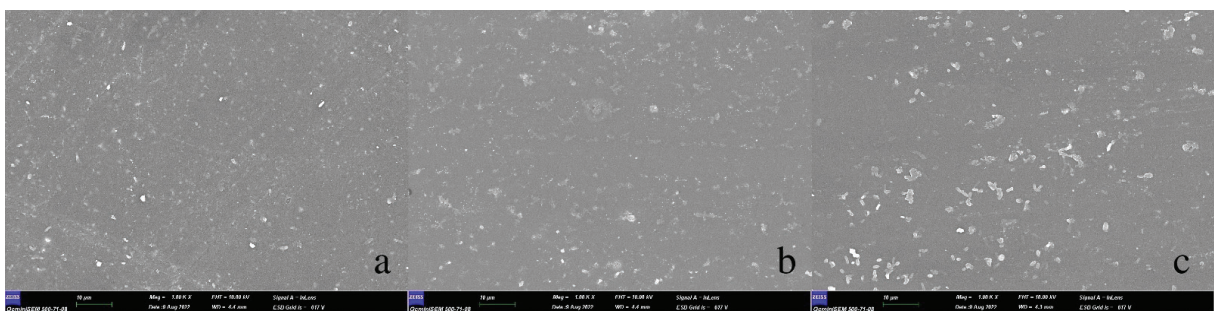


Figure 4. SEM images of a Solidex specimen. (a) control group, (b) Redoxon group, (c) Ocean efervit group.

## DISCUSSION

The maintenance of surface topography and color stability plays an important role in the clinical success of resin-based restorative materials. An ideal dental restoration should have as smooth a surface as possible to prevent plaque accumulation and discoloration<sup>15</sup>. Previous studies have reported that the use of the effervescent form of supplements can lead to dental erosion and have negative effects on dental hard tissue depending on the consumption frequency<sup>16,17</sup>. Also, it has been reported that these supplements cause surface alterations on resin-based materials due to their low pH and high titratable acidity<sup>18</sup>. Therefore, the present study sought to answer the effects of effervescent vitamin C tablets on the color stability and surface roughness of resin-based composites.

Visual and instrumental methods can be used to investigate the color changes of dental materials. However, instrumental techniques have been widely recommended due to visual color assessment can create inconsistencies inter-observers in color perception<sup>19</sup>. The use of spectrophotometers for color matching has become popular as it provides objective, standardized and accurate measurements with numerical expressions of colors<sup>20</sup>. In this study, the clinical spectrophotometer device was performed to measure the color changes of specimens.

In the current study, color differences were calculated with the CIEDE2000 formulation. Researchers reported that this formulation is more suitable for evaluating color differences<sup>21</sup>. In addition, it has been noted that the CIEDE2000 formula has improved visual data in dentistry compared to other formulas such as CIELAB and CMC (1:1)<sup>22</sup>. Visual acceptability and perceptibility threshold values are significant in detecting color differences of dental tissues and materials in clinical dentistry<sup>23</sup>. In the current study, the perceptibility (PT) and acceptability threshold (AT) in analyzing color changes were specified as  $\Delta E_{00}=0.8$  and  $\Delta E_{00}=1.8$  respectively, as reported by Parvina et al.<sup>24</sup> No color difference should be detected after ex-

posure to the test environment for the material to achieve complete color stability ( $\Delta E=0$ )<sup>25</sup>.

Factors such as the type of composite resin and immersion time may have contributed to the differences observed in the color stability of the restorative materials<sup>26</sup>. Experimental immersion time is a critical factor to consider. The clinical detection of color variations of composite resins can be achieved with long-term simulated protocols. However, there is no previously stated standard protocol for composite resins treated with vitamin supplements in the literature. In the present study, the specimens were immersed daily for 2 minutes a day for 28 days to simulate transient contact of restorations with supplements and to mimic minimum oral exposure time<sup>27</sup>. In addition, distilled water was preferred as a control group to understand the intrinsic changes of resin-based materials and to compare the effect of effervescent vitamins C on color and roughness changes in restorative materials in the current study, as in most studies investigating color change. When the relevant literature was examined, it has been seen that artificial saliva is included in color change studies. However, it has been stated that artificial saliva has limitations in terms of exactly reflecting the oral environment due to it does not contain proteins and enzymes<sup>28,29</sup>.

Indirect composite systems have been developed to eliminate the disadvantages of polymerization shrinkage and microleakage<sup>30</sup>. The main purpose of these systems is to prevent polymerization shrinkage of the composite material, to increase the adhesion and to improve the mechanical properties of the restoration by reducing the amount of unreacted residual monomer<sup>31</sup>. In the present study; a micro-filled hybrid resin composite (GP) was compared with the indirect resin composite (SDX). The deterioration and reduced surface hardness of indirect composite resins over time, the chemical reactions of tertiary amines present in their structure, and the movement of filler particles to the surface cause changes in their optical properties and an unexpected color change<sup>32</sup>. Although no statisti-

cally significant difference was detected between restorative materials in all treatment groups regarding the color change findings in the current study, the discoloration was generally unacceptable in both materials. Not consistent with the results of the current research, Papadopoulos et al.<sup>33</sup> observed clinically acceptable color changes in indirect composite resins after accelerated aging and polymerization.

Organic acids (such as citric and phosphoric acids) reduce the oral pH, degrade the polymer matrix, and reduce the microhardness of composite resins<sup>34</sup>. It has been stated that low pH (pH 2.7) affects the surface integrity of the material by causing the loss of structural ions such as calcium, aluminium, and silicon from the glass phase of composite resins and softening the matrix structure<sup>35</sup>. The manufacturer did not report the pH information of the effervescent vitamin C supplements used in the current study. In this context, the pH of solutions was measured with a pH meter (Hanna instruments, Padova, Italy) before starting the study. The pH values recorded for Redoxon and Ocean efervite were below the critical pH value of 5.5 and were 4.32 and 4.69, respectively. The low-pH effervescent vitamins used in the current study affected the color stability and surface properties of the composite resins. Following the results of this study, a previous study reveals that acidic pH level affects the coloration of resin-based materials by affecting the surface integrity<sup>36</sup>.

Based on the findings of the current study, GP specimens in both study groups (Redoxon and Ocean Efervit) and SDX specimens incubated in Redoxon showed clinically unacceptable discoloration. Therefore, the first null hypothesis of this study, which defended that “effervescent vitamin C tablets do not cause color change on resin composites” is rejected. Consistent with this finding, Sarialioğlu Güngör et al.<sup>37</sup> reported that Redoxon was associated with the most severe color change ( $4.86 \pm 0.63$ ) compared to other solutions (Sambucol and distilled water) they used in their study, and there were statistically significant

differences ( $p < 0.001$ ) between resin composite samples in terms of  $\Delta E$  values. Consistent with the present study, Poggio et al.<sup>38</sup> also stated that the most discoloration was observed in GP specimens. On the other hand, the staining of resin composites has been stated to be closely related to the resin phase. UDMA-based resin composites exhibit lower surface hardness, degree of polymerization, and molecular hardness when compared to Bis-GMA-based resins<sup>39</sup>. The difference in filler content per volume of resin composite can be cited as the reason of GP exhibited higher color change values. The incorporation of pre-polymerized fillers in the GP and the addition of fillers such as glass, ceramic, and zirconia may also be evidence for this finding.

In the current study, after the SDX specimens were immersed in different solutions, the Ocean efervit group exhibited significantly higher surface roughness than other solution groups in the present study. According to these findings, the second hypothesis is also rejected. Our findings supported a previous study investigating the effect of multivitamin syrups and effervescent on the surface roughness and microhardness of restorative materials<sup>14</sup>. Researchers stated that effervescent tablets may have adverse effects on the physical properties (surface roughness and microhardness) of restorative materials. This result may be due to the low pH of the supplements, which affects the surface properties of resin-based composites. Since vitamin supplements are usually used for a prolonged period, it should be taken into account that effervescent tablets can have an aggressive effect on the surface structures of restorative materials. When evaluated in terms of restorative material, the large particle size of SDX (43 to 56  $\mu\text{m}$ ) may have caused the surface roughness to be higher. In a previous study investigating the effect of different polymerization systems on the surface roughness of indirect composite resins (Solidex, Signum, Sinfony, Resilab, Epricord, and Adoro) the situation was unexpected for Solidex and the surface roughness was the lowest<sup>40</sup>. In addition, in agreement with the findings of this study, there are previous studies stating that the smaller the particle size in the

organic matrix, the greater the smoothness and gloss of the surface of composite resins<sup>41,42</sup>. Previous studies also stated that a perfectly smooth surface cannot be obtained after finishing-polishing methods in tooth-colored restorative materials.<sup>15</sup> Although the threshold surface roughness was mentioned for bacterial plaque retention as 0.2  $\mu\text{m}$ , no significant difference was found in plaque on surfaces with Ra values between 0.7 and 1.4  $\mu\text{m}$ <sup>43</sup>. Due to the presence of specimens showing roughness above these values in the current study, surface smoothness could be checked with a method such as light microscopy after finishing-polishing methods, and if the polishing was found to be insufficient, this process could be repeated with different finishing-polishing kits. This condition is the first limitation of the present study.

In dentistry, there are different roughness parameters to measure surface roughness, and the roughness average (Ra) is most frequently used. Ra is defined as the arithmetic mean of all deviations of the roughness profile from the centerline<sup>44</sup>. Methods for measuring surface roughness include contact profilometry, laser profilometry, scanning electron microscope, and 3D optical profilometry. The contact profilometer provides more accurate results in measuring changes in surface height<sup>45</sup>. A previous study involving a comparison between contact and non-contact profilometry reported that both methods provided reliable measurement<sup>46</sup>. However, it has been reported that supporting profilometry findings with qualitative methods (such as SEM) increases the reliability of the findings due to these methods provide more detailed surface information than profilometry<sup>47</sup>. Considering these findings, SEM imaging was performed to support and detail the profilometer findings in the current study (Figure 3 and 4).

Evaluation of the performance of restorative materials should be supported by clinical studies. Therefore, this in-vitro study has also some another limitations. Saliva, temperature changes, and pH levels in the oral environment can also affect the long-term color stability and sur-

face structure of composite resin materials. Therefore, further clinical research is required to support the findings of the present study.

## CONCLUSION

Despite the fact that effervescent C vitamins significantly increased the discoloration of the tested composite resins, not cause a significant difference in surface roughness. In the use of drugs with low pH, the surface properties of resin-based restorative materials may change. Patients may be advised to rinse their mouths with water following the consumption of such supplements. The vitamins should be used under the control of physicians and patients should pay attention to regular dentist controls.

## Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest

## Author contributions

Conceptualization: Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk, Ebru Delikan; Methodology: Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk, Ebru Delikan; Software: Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk, Ebru Delikan; Validation: Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk, Ebru Delikan, Investigation: Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk, Ebru Delikan; Resources: Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk, Ebru Delikan; Data curation: Ebru Delikan, Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk; Writing – original draft preparation: Ebru Delikan, Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk; Writing – review and editing: Ebru Delikan, Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk; Visualization: Ebru Delikan, Ayşe Tuğba Ertürk-Avunduk.

## Ethical Approval

This in-vitro study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

## Funding

None declared.

### **Informed Consent**

For this type of in-vitro study, formal consent is not required.

## References



- Topcu FT, Sahinkesen G, Yamanel K, et al. Influence of different drinks on the colour stability of dental resin composites. *Eur J Dent.* 2009; 3(01): 50-56. doi: 10.1055/s-0039-1697405
- Mjör IA, Moorhead JE, Dahl JE. Reasons for replacement of restorations in permanent teeth in general dental practice. *Int Dent J.* 2000; 50(6): 361-366. doi:10.1111/j.1875-595X.2000.tb00569.x
- Tyas M. Placement and replacement of restorations by selected practitioners. *Aust Dent J.* 2005; 50(2): 81-89. doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00345.x
- Choi J-W, Lee M-J, Oh S-H, et al. Changes in the physical properties and color stability of aesthetic restorative materials caused by various beverages. *Dent Mater J.* 2019; 38(1): 33-40. doi: 10.4012/dmj.2017-247
- Özyurt E, Kurt A. Effect of different beverages on color stability and surface properties of composite resin materials. *Color Res Appl.* 2021; 46(6): 1382-1391. doi: 10.1002/col.22677
- Shetty P, Purayil T-P, Gijnjupalli K, et al. Effect of polishing technique and immersion in beverages on color stability of nanoceramic composites. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2021; 11(1): 53-56. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.11.011
- Alberton Da Silva V, Alberton Da Silva S, Pecho OE, et al. Influence of composite type and light irradiance on color stability after immersion in different beverages. *J Esthet Restor Dent.* 2018; 30(5): 390-396. doi: 10.1111/jerd.12383
- Dündar A, Şengün A. Dental erozyonun etiolojisi ve tedavi yaklaşımları. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 24(8): 67-73. doi: 10.17567/dfd.67179
- Tupalli AR, Satish B, Shetty BR, et al. Evaluation of the erosive potential of various pediatric liquid medicaments: An in-vitro study. *J Int Oral Health.* 2014;6(1): 59-65.
- Wegehaupt FJ, Lunghi N, Hogger VM, et al. Erosive potential of vitamin and vitamin+ mineral effervescent tablets. *Swiss Dent J.* 2016; 126(5): 457-465. doi: 10.5167/uzh-128432
- Nunn JH, Ng SK, Sharkey I, et al. The dental implications of chronic use of acidic medicines in medically compromised children. *World J Pharm Pharm Sci.* 2001; 23(3): 118-119.
- Lussi A, Megert B, Shellis RP, et al. Analysis of the erosive effect of different dietary substances and medications. *Br J Nutr.* 2012; 107(2): 252-262. doi: 10.1017/S0007114511002820
- Oğlakçı ÖÜB, Fazioğlu AGL, Tunç AGA, ve ark. Smoothilerin nano kompozit rezinlerin mikrosertlik ve renk değişimi üzerine etkisi. *7tepe Klinik Dergisi.* 2021; 17(3): 159-165. doi: 10.5505/yeditepe.2021.45822
- Guler EBG, Bayrak GD, Unsal M, et al. Effect of pediatric multivitamin syrups and effervescent tablets on the surface microhardness and roughness of restorative materials: An in vitro study. *J Dent Sci.* 2021; 16(1): 311-317. doi: 10.1016/j.jds.2020.03.017
- Erdemir U, Yildiz E, Eren MM, et al. Effects of polishing systems on the surface roughness of tooth-colored materials. *J Dent Sci.* 2013; 8(2): 160-169. doi: 10.1016/j.jds.2012.05.007
- Scatena C, Galafassi D, Gomes-Silva JM, et al. In vitro erosive effect of pediatric medicines on deciduous tooth enamel. *Braz Dent J.* 2014; 25(1): 22-27. doi: 10.1590/0103-6440201302344
- Lussi A, Hellwig E, Ganss C, et al. Dental erosion. *Oper Dent.* 2009; 34(3): 251-262. doi: 10.2341/09-BL
- Valinoti AC, Neves BG, Silva EMD, et al. Surface degradation of composite resins by acidic medicines and pH-cycling. *J Appl Oral Sci.* 2008; 16(4): 257-265. doi: 10.1590/S1678-77572008000400006
- Maitin S, Maitin N, Priyank H, et al. Evaluation of spectrophotometer analysis of bulk-fill composites in various daily used beverages. *Int J Med Biomed Stud.* 2019; 3(10): 334-341.
- Yildirim B, Recen D, Tekeli Simsek A. Effect of cement color and tooth-shaded background on the final color of lithium disilicate and zirconia-reinforced lithium silicate ceramics: An in vitro study. *J Esthet Restor Dent.* 2021; 33(2): 380-386. doi: 10.1111/jerd.12611
- Ghinea R, Pérez MM, Herrera LJ, et al. Color difference thresholds in dental ceramics. *J Dent.* 2010; 38(2): e57-e64. doi: 10.1016/j.jdent.2010.07.008
- Salas M, Lucena C, Herrera LJ, et al. Translucency thresholds for dental materials. *Dent Mater.* 2018; 34(8): 1168-1174. doi: 10.1016/j.dental.2018.05.001
- Della Bona A, Pecho O, Ghinea R, et al. Influence of bleaching and aging procedures on color and whiteness of dental composites. *Oper Dent.* 2019; 44(6): 648-658. doi: 10.2341/18-209-L
- Paravina RD, Pérez MM, Ghinea R. Acceptability and perceptibility thresholds in dentistry: A comprehensive review of clinical and research applications. *J Esthet Restor Dent.* 2019; 31(2): 103-112. doi: 10.1111/jerd.12465
- Tekçe N, Tuncer S, Demirci M, et al. The effect of different drinks on the color stability of different restorative materials after one month. *Restor Dent Endod.* 2015; 40(4): 255-261. doi: 10.5395/rde.2015.40.4.255
- Paravina RD, Ghinea R, Herrera LJ, et al. Color difference thresholds in dentistry. *J Esthet Restor Dent.* 2015; 27: S1-9. doi: 10.1111/jerd.12149
- Valera B, Bhatt R, Patel M, et al. Effect of Different Pediatric Medications on Various Tooth Colored Restorative Materials Used in Pediatric Dentistry: A Comparative Study. *Int J Health Sci* 2022; 6(S3): 578-591 doi: 10.53730/ijhs.v6nS3.5318
- Haselton DR, Diaz-Arnold AM, Dawson DV. Color stability of provisional crown and fixed partial denture resins. *J Prosthet Dent.* 2005; 93(1): 70-75. doi: 10.1016/j.prosdent.2004.09.025
- Rutkunas V, Sabaliauskas V, Mizutani H. Effects of different food colorants and polishing techniques on color stability of provisional prosthetic materials. *Dent Mater J.* 2010; 29(2): 167-176. doi: 10.4012/dmj.2009-075
- Limly Bal T, Chakravarthy D, SN P, et al. Indirect Resin Composite Restorations—A Narrative Review. *J Dent Res.* 2019; 5(41): 2020.
- Malmstrom H, Schlueter M, Roach T, et al. Effect of thickness of flowable resins on marginal leakage in class II composite restorations. *Oper Dent.* 2002; 27(4): 373-380.
- Canyurt MB, Oktay EA, Karaoğlanoğlu S. Diş Hekimliğinde İndirekt Kompozit Rezinler: Derleme. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2021: 1-1.
- Papadopoulos T, Sarafianou A, Hatzikyriakos A. Colour stability of veneering composites after accelerated aging. *Eur J Dent.* 2010; 4(02): 137-142. doi:10.1055/s-0039-1697821
- De Oliveira ALBM, Botta AC, Campos JADB, et al. Influence of light curing units and fluoride mouthrinse on morphological surface and color stability of a nanofilled composite resin. *Microsc Res Tech.* 2014; 77(11): 941-946. doi: 10.1002/jemt.22421
- Menon A, Ganapathy DM, Mallikarjuna AV. Factors that influence the colour stability of composite resins. *Drug Invent Today.* 2019; 11(3): 744-749.
- Batra R, Kataria P, Kapoor S. Effect of salivary pH on color stability of different flowable composites—a prospective in-vitro study. *J Clin Diagnostic Res.* 2016; 10(10): ZC43-ZC46 doi: 10.7860/JCDR/2016/21584.8641
- Sarıaloğlu Güngör A, Değer C. Effects of Vitamin C on Surface Roughness, Microhardness and Color Stability of Composite Resins. 2021. Paper presented at: CED-IADR Oral Health Research Congress; September 16-18, 2021; Brussels, Belgium. <https://openaccess.bezmialem.edu.tr/entities/publication/cb80c6a0-1a9b-439a-be9d-77f57fccd780>. Accessed February 1, 2023.
- Poggio C, Vialba L, Berardengo A, et al. Color stability of new esthetic restorative materials: A spectrophotometric analysis. *J Funct Biomater.* 2017; 8(3):26: 1-8. doi: 10.3390/jfb8030026
- Pala K, Tekce N, Tuncer S, et al. Evaluation of the surface hardness, roughness, gloss and color of composites after different finishing/polishing treatments and thermocycling using a multitechnique approach. *Dent Mater J.* 2016; 35(2): 278-289. doi: 10.4012/dmj.2015-260
- Barcellos DC, Borges ALS, Borges AB, et al. Surface roughness of indirect composites using different polishing systems. *Braz Dent Sci.* 2013; 16(4): 77-83. doi: 10.14295/bds.2013.v16i4.927
- Mitra SB, Wu D, Holmes BN. An application of nanotechnology in advanced dental materials. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134(10): 1382-1390. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0054.
- Yap AU, Yap S, Teo C, Ng J. Comparison of surface finish of new aesthetic restorative materials. *Oper Dent* 2004; 29(1): 100-104.
- Kakaboura A, Fragouli M, Rahiotis C, et al. Evaluation of surface characteristics of dental composites using profilometry, scanning electron, atomic force microscopy and gloss-meter. *J Mater Sci Mater Med.* 2007; 18(1): 155-163. doi: 10.1007/s10856-006-0675-8
- Misumi I, Naoi K, Sugawara K, et al. Profile surface roughness measurement using metrological atomic force microscope and uncertainty evaluation. *Measurement.* 2015; 73: 295-303. doi: 10.1016/j.measurement.2015.05.026
- Larimer C, Suter JD, Bonheyo G, et al. In situ non-destructive measurement of biofilm thickness and topology in an interferometric optical microscope. *J Biophotonics.* 2016; 9(6): 656-666. doi: 10.1002/jbio.201500212
- Paepegay A-M, Barker ML, Bartlett DW, et al. Measuring enamel erosion: a comparative study of contact profilometry, non-contact profilometry and confocal laser scanning microscopy. *Dent Mater.* 2013; 29(12): 1265-1272. doi: 10.1016/j.dental.2013.09.015
- Guler S, Unal M. The evaluation of color and surface roughness changes in resin based restorative materials with different contents after waiting in various liquids: an SEM and AFM study. *Microsc Res Tech.* 2018; 81(12): 1422-1433. doi: 10.1002/jemt.23104





## Klinik Yönetişim İklimi ve Hasta Güvenliği Kültürü Üzerindeki Sosyo-Demografik Özelliklerin Belirleyiciliği: Türkiye Perspektifi

### Determination of Socio-Demographic Characteristics on Clinical Governance Climate and Patient Safety Culture: Turkey Perspective

  Nuran Eraslan<sup>1</sup>,  Osman Hayran<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Nuran Eraslan: <https://orcid.org/0000-0003-4683-4302>, Osman Hayran: <https://orcid.org/0000-0002-9994-5033>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nuran Eraslan, e-posta / e-mail: [nuran.eraslan@hotmail.com](mailto:nuran.eraslan@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 15-02-2023

Kabul Tarihi / Accepted: 24-03-2023

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2023

Eraslan N., Hayran O. Determination of socio-demographic characteristics on clinical governance climate and patient safety culture: Turkey perspective, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2023;7(1):54-66

#### Özet

<b>Amaç</b>	Yapısal eşitlik modellemesi (YEM) ile klinik yönetim iklimi (KYİ) ve hasta güvenliği kültürü (HGK) üzerinde sosyo-demografik özelliklerin etkisinin incelenmesidir.
<b>Gereç ve Yöntem</b>	Kesitsel nitelikteki bu araştırma; Haziran 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında İstanbul'da farklı statüdeki 9 hastanede 2.055 hekim ve hemşire ile gerçekleştirilmiştir. Araştırma verileri, kişisel bilgi formu, klinik yönetim iklim ölçeği (KYİ) ve hasta güvenliği kültürü (HGK) ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Verilerin analizinde IBM SPSS 24.0 ve AMOS 24.0 programları kullanılmıştır.
<b>Bulgular</b>	Klinik yönetim ikliminin (KYİ), hasta güvenliği kültürü (HGK) üzerindeki etkisinde toplam sekiz demografik özelliğin dahil edildiği path (yol) analizi sonucu; demografik özelliklerle KYİ'nin yaş ve öğrenim düzeyine göre farklılık gösterdiği bulunurken ( $R^2=0,031$ ), HGK'nun ise, cinsiyet, yaş ve öğrenim düzeyine göre farklılık gösterdiği ( $R^2=0,063$ ) bulunmuştur. Ayrıca, çalışmamızda analiz sonucu modele dahil edilemeyen ve anlamsızlık oluşturan diğer beş sosyo-demografik özellik (iş tecrübesi, hastane türü, akreditasyon durumu, KY ve HG eğitimi alma) Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testiyle incelenmiş ve klinik yönetim ikliminin hastane türüne göre, hasta güvenliği kültürünün ise, sosyo-demografik özelliklerin tamamına göre istatistik olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur.
<b>Sonuç</b>	Hekim ve hemşirelerin demografik özelliklerinin klinik yönetim iklimi ve hasta güvenliği kültürü üzerindeki belirleyiciliği oldukça düşüktür. Bu çalışma, farklı statüdeki hastanelerde YEM ile gerçekleştirilen ilk çalışmadır. Bu nedenle, literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.
<b>Anahtar Kelimeler</b>	Klinik yönetim iklimi, hasta güvenliği kültürü

#### Abstract

<b>Aim</b>	The effect of socio-demographic characteristics on clinical governance climate (CGC) and patient safety culture (PSC) is examined using structural equation modelling (SEM).
<b>Material and Method</b>	This cross-sectional study, is carried out with 2,055 physicians and nurses in 9 hospitals with different status in Istanbul province between June 2020 and April 2021. Research data is collected by using a personal information form, clinical governance climate scale (CGC) and patient safety culture scale (PSC). SPSS 24.0 and AMOS 24.0 programs are used in the analysis of the data.
<b>Results</b>	As a result of the path analysis, which included a total of eight demographic characteristics in the effect of clinical governance climate (CGC) on patient safety culture (PSC), it is found that BMI differs according to age and education level ( $R^2=0,031$ ), while PSC differs according to gender, age and education level ( $R^2=0,063$ ). In addition, as a result of the analysis, five other socio-demographic characteristics (work experience, hospital type, accreditation status, CG and PS training) that could not be included in the model are examined by Kruskal Wallis and Mann Whitney U test and it is found that the clinical governance climate differed statistically significantly according to all socio-demographic characteristics.
<b>Conclusion</b>	The demographic characteristics of physicians and nurses have too low determinant on clinical governance climate and patient safety culture. This study is the first study carried out with SEM in hospitals of different status. Therefore, the results obtained in this study will contribute to the literature.
<b>Keywords</b>	Clinical governance climate, patient safety culture

## GİRİŞ

Klinik yönetişim, sağlık hizmeti sunan kuruluşların, mükemmel ve güvenli hizmet sunumu konusunda yüksek standartları sağlayıcı bir ortam oluşturması ve kalitenin sürekli iyileştirilmesi konularında hesap verebilirliği olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Klinik yönetişim iklimi ise, klinikte iletişim ve etkileşimin ön plana çıktığı suçlamanın olmadığı, destekleyici ve hatalardan öğrenmeyi sağlayan bir iklim olarak tanımlanır<sup>2,3</sup>. Klinik yönetişim ile yakından ilişkili olan hasta güvenliği kültürü, organizasyon kültürünün bir parçası olup; paylaşılan inanç, tutum, değer, norm ve davranışları içermektedir<sup>4</sup>.

1990'lı yıllarda modern tıbbın bilimsel yöntemlerle hastalıkları tedavi etmeye başlamış ancak, bazı durumlarda hastanelerin tedavi sürecini güvenli bir şekilde uygulamadığı ve hastalara zarar verdiği görülmüştür<sup>5</sup>. Özellikle ABD'de 1998 yılında yayınlanan devlet raporunda her yıl yüz bine yakın hastanın tıbbi hatalar nedeniyle hayatını kaybettiğinin vurgulanması tüm ülkeleri bu konuda harekete geçirmiştir<sup>6</sup>. Aynı tarihlerde klinik yönetişim kavramı da yaygınlaşmaya başlamış ve İngiltere'de, sağlık hizmetlerinin güvenlik ve kalitesine katkı sağlaması amacıyla klinik yönetişim sağlık hizmetlerinin modernizasyonu için 1998'de NHS'ye tanıtılmıştır<sup>7</sup>. Daha sonraki yıllarda klinik yönetişim kalite ve güvenlik konularını garanti altına almak için pek çok ülkede, kilit bir strateji olarak uygulanmaya başlamıştır<sup>8</sup>. 2000'li yıllardan itibaren; İrlanda, Yeni Zelanda, Avustralya, İran, Kanada, Güney Afrika ve Gana gibi pek çok ülkede sağlık politika ve stratejilerinde öncelikli olarak yer almış ve son yıllarda, özellikle gelişmiş ülkelerde klinik yönetişim uygulamalarının sonuçları araştırmacılar tarafından incelenmeye ve tartışılmaya başlanmıştır.

Örneğin, Yeni Zelanda'da 2009 yılında ulusal klinik yönetişim politikası başlatılmış ve bu bağlamda sağlık çalışanlarının hükümet politikası yayınlandıktan sonra, 2010 ile 2012 arasında iyi bir ilerleme kaydedildiği sonucuna varılmıştır<sup>9</sup>. Avustralya'da sağlık hizmet kuruluşları için, "Ulusal Klinik Yönetişim Çerçevesi" oluşturulmuş ve bu

kapsamda, 2019 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından, kamu ruh sağlığı klinik yönetişim faaliyetlerinin incelenmesine dair bağımsız bir komisyon kurulmuştur. Söz konusu komisyon tarafından klinik yönetişime yönelik; klinik liderlik, kalite iyileştirme, hasta güvenliği kültürünün oluşturulması ve mesleki eğitimler gibi faaliyetlerin artırılması gerektiği vurgulanmıştır<sup>10</sup>.

Çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda, klinik yönetişimle bakım kalitesi<sup>11</sup>, klinik birimlerin performansı<sup>12</sup> ve hastane performansı<sup>13</sup> arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise, klinik yönetişim ikliminin hastanelerde hemşirelerin iş doyumu<sup>14</sup> ve çalışma ortamını olumlu etkilediği<sup>15</sup> belirlenmiştir.

Literatürde klinik hizmetlerin yönetişimi ve hasta güvenliği konularının taşıdığı önem çok sık dile getirilmesine rağmen, hastanelerde klinik yönetişim iklimi konusunda yapılan araştırma sayısı oldukça sınırlıdır. Önemli bir boşluğu gidereceği ve klinik yönetişimin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunulabileceği düşünülen bu çalışmada, Türkiye'de hekim ve hemşirelerin perspektifinden yapısal eşitlik modeli ile sosyo-demografik özelliklerin, klinik yönetişim iklimi ve hasta güvenliği kültürü üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel nitelikteki bu araştırma; Haziran 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında, araştırmaya katılmaya gönüllü olan, hekim ve hemşirelerle gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın evrenini İstanbul'da farklı statüdeki 226 hastanede çalışan toplam 56.924 hekim ve hemşire, örneklemini ise, 4'ü üniversite hastanesi, 4'ü özel hastane ve 1'i kamu hastanesi olmak üzere, toplam 9 hastanede çalışan 3.912 hekim ve hemşire oluşturmaktadır. Hekim ve hemşireler sağlık hizmetleri sunumunda aktif rol alan profesyonel becerilere sahip, kilit personel olduğu için tercih edilmiştir. Örneklem seçimi küme ve amaçlı örnekleme yöntemleri ile yapılmıştır. İlk aşamada evrendeki hastaneler, akredite olup olmadıklarına göre ve kamu, özel, üniversite hastanesi

şeklinde 5 kümeye ayrılarak her kümeden bir hastanenin örnekleme girmesi sağlanacak şekilde amaçlı örnekleme yöntemi ile seçim yapılmıştır.

Örnek seçimi sırasında veri toplamaya elverişli, iş birliği yapmaya gönüllü olan ve izin alınabilen hastaneler tercih edilmiştir. Örnek büyüklüğünün hesaplanmasında, yapısal eşitlik modellemesinin (YEM) varsayımları dikkate alınmıştır<sup>16,17</sup>. Araştırma, araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve anket sorularını yanıtlayan (örneğin %53'ü) toplam 2.055 hekim ve hemşire ile tamamlanmıştır.

### Veri Toplama Araçları

Veri toplama aracı olarak; kişisel bilgiler formu, klinik yönetim iklimi (KYİ) ve hasta güvenliği kültürü (HGK) ölçeği kullanılmıştır.

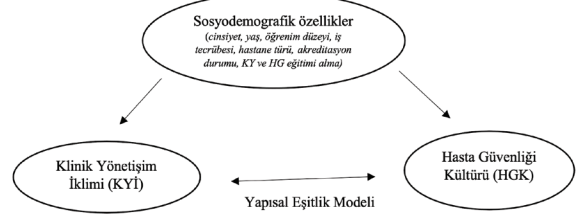
**Kişisel bilgiler formu:** Araştırmacı tarafından geliştirilen ve sosyo-demografik özelliklerle ilgili 6 soru, iş yaşamı özelliklerine ilişkin 4 soru ve çalışılan kurum özellikleri ile ilgili 6 sorudan oluşan toplam 16 soruluk kişisel bilgi formu yer almıştır.

**Klinik yönetim iklimi ölçeği:** Organizasyonel süreç ve stratejileri ölçmek amacıyla 2003' de Freeman<sup>3</sup> tarafından geliştirilmiştir. 6 boyut ve 60 maddeden oluşmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise 2012'de Gürdoğan<sup>14</sup> tarafından gerçekleştirilmiştir. Ölçek tipi 5'li Likert ölçeğidir ve kesim noktası bulunmamaktadır.

**Hasta güvenliği kültürü ölçeği:** Hastanelerde tıbbi hata ve olay raporlama hakkındaki görüşlerin değerlendirilmesi amacıyla ABD'de, Sağlık Hizmetleri Araştırma ve Kalite Ajansı (AHRQ) tarafından geliştirilmiştir. Ölçek tipi; 5'li Likert ölçeği olup, 12 boyut ve 42 maddeden oluşmaktadır. 2004 yılında Sorra ve Nieva<sup>18</sup> tarafından İngilizce geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan ölçeğin Türkçe uyarlaması ise, 2009'de Filiz<sup>19</sup> tarafından yapılmıştır.

Veri toplama süreci; çalışma Haziran 2020-Nisan 2021

tarihleri arasında İstanbul ilinde gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı ve Sağlık Müdürlüğü izni alındıktan sonra hastaneler araştırmacı tarafından ziyaret edilerek hekim ve hemşire listeleri alınmış, dağıtılan anket formları ve ölçeklerin gönüllülük temelinde doldurulması istenmiştir. Toplanan veriler araştırmacı tarafından analiz edilmiştir. Araştırmanın analiz birimi; dahili, cerrahi ve karma servisler ile, acil servis, ameliyathane, yoğun bakım üniteleri, organ nakli, palyatif bakım, idari birimler, poliklinik, gününbirlik ve ayaktan tedavi birimlerinden oluşmaktadır. Araştırma modeli Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Araştırma Modeli

Araştırma verileri, "Yapısal Eşitlik Modellemesi" ile analiz edilmiştir. Bunun için, KYİ ve HGK ölçeklerine ayrı ayrı doğrulayıcı faktör analizi uygulanmış (Şekil 2 ve 3) ve daha sonra klinik yönetim ikliminin, hasta güvenliği kültürü üzerindeki etkisinde demografik özelliklerin de dahil edildiği path (yol) analizi uygulanmış (Tablo 2) ve elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır.

### İstatistiksel Yöntem

Klinik yönetim iklimi (KYİ) ve Hasta güvenliği kültürü (HGK) bağımlı değişken, sosyo-demografik özellikler bağımsız değişken olarak ele alınmıştır. Ölçek puanları tanımlayıcı istatistiklerle (yüzde, oran, standart sapma, ortalama, ortanca, minimum ve maksimum) özetlenmiştir. Toplanan veriler IBM SPSS 24.0 ve AMOS 24.0 ile analiz edilmiş ve ölçeklere ait yapı geçerliliği doğrulayıcı faktör analizi ile incelenmiştir. Klinik yönetim ikliminin, hasta güvenliği kültürü üzerindeki etkisinin incelendiği yol analizinde, çoklu normallik varsayımı sağlanmadığı için

hesaplama yöntemi olarak Bootstrap ML (Maximum Likelihood) kullanılmıştır ve Bootstrap analizinde 5000 yenden örneklem tercih edilmiştir<sup>20</sup>. İstatistiksel önem düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

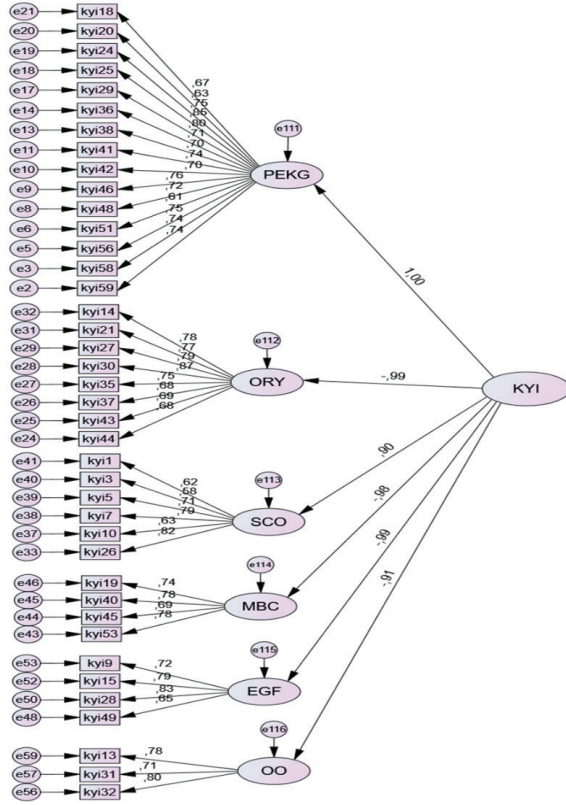
Ayrıca, çalışmamızda analiz sonucu modele dahil edilemeyen ve anlamsızlık oluşturan sosyo-demografik özelliklerin (iş tecrübesi, hastane türü, akreditasyon durumu, KY ve HG eğitimi alma) ölçek puanı ile ilişkisi Kruskal Wallis ve Mann Whitney testleri ile incelenmiştir.

### BULGULAR

Çalışmamızda toplam 3.143 anket dağıtılmış ve anketi yanıtlayanların oranı %65,3 ( $2.055/3.143 = \%65,3$ ) olmuştur. Örneklem, %53'üne ( $2.055/3.912 = \%53$ ) ulaşılmış olup hastanelere göre anketlerin yanıt oranı, minimum %33 ile maksimum %77,3 arasında değişmektedir. Çalışmamızda, Cronbach's Alpha güvenilirlik katsayılarının klinik yönetim iklimi (KYİ) için (0,891), hasta güvenliği kültürü (HGK) için (0,879) olduğu belirlenmiştir. Araştırma grubunun sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Özellikler	Değişken	n	(%)
1.Cinsiyet	Kadın	1.448	70,5
	Erkek	607	29,5
2.Yaş (Ort: 31,04±ss:10,18) (Min.19-Maks.73)	<25 altı	740	36,0
	25-34	698	34,0
	35-44	346	16,8
	>45 ve üstü	271	13,2
3.Öğrenim Düzeyi	Lise	486	23,6
	Önlisans	441	21,5
	Lisans	413	20,1
	Y. Lisans ve üzeri	715	34,8
4.İş Tecrübesi	5 yıl ve altı	1.022	49,7
	6-10 yıl	362	17,6
	11-15 yıl	219	10,7
	16-20 yıl	178	8,7
	21 yıl ve üstü	274	13,3
5.Hastane Türü	Özel	790	38,4
	Kamu	362	17,6
	Üniversite	903	44,0
6.Akreditasyon Durumu	JCI Belgesiz	1.058	51,5
	JCI Belgeli	997	48,5
7.Klinik Yönetişim Eğitimi Alma	Evet	688	33,5
	Hayır	1.367	66,5
8.Hasta Güvenliği Eğitimi Alma	Evet	1.773	86,3
	Hayır	282	13,7
	Toplam	2.055	100

Klinik Yönetişim İklimi ölçeğinin faktör analizi grafik yapısı Şekil 2'de sunulmuştur.



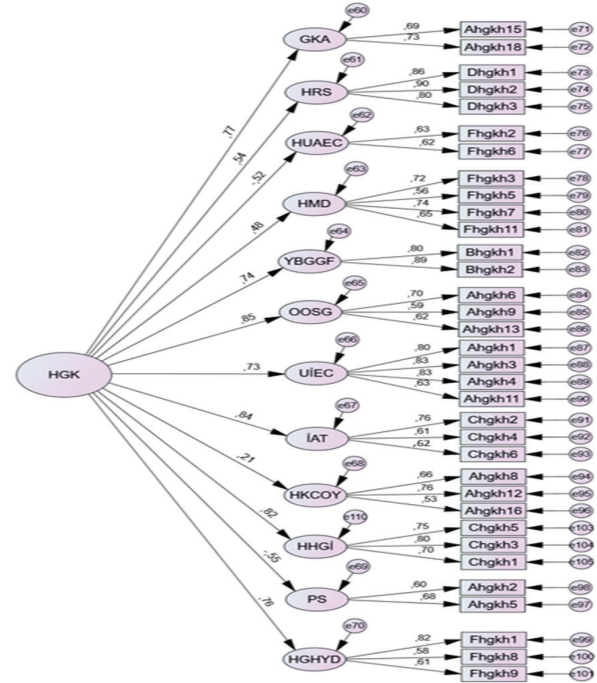
Şekil 2. Klinik yönetim iklimi doğrulayıcı faktör analizi grafik yapısı

Literatürde 60 madde ve 6 boyut olarak yer alan klinik yönetişim iklimi (KYİ) ölçeğine, örneklemimizde uygulanan doğrulayıcı faktör analizi sonucu (DFA) 6 boyut yapısı korunmuş ancak standart faktör yükleri düşük ( $FY < 0,50$ ;  $p < 0,05$ ) olan<sup>21</sup>, 20 madde analizden elenmiştir. Analizdeki maddelerin faktör yükleri standart değerleri (0,620-0,830) aralığında yer almaktadır (Şekil 2).

Doğrulayıcı faktör analizi modelinde test değerleri ( $p < 0,05$ ) olmak üzere;  $\chi^2(2495,6)$ ,  $\chi^2/df(3,40)$  bulunduğundan modelin anlamlı olduğu anlaşılmaktadır. Modelin uyum endeks değerleri; GFI (0,90), CFI (0,92), SRMR (0,06), RMSEA (0,05) kabul edilebilir uyum sınırları içinde yer aldığından modelin geçerli olduğu sonucuna varılır.

mıştır<sup>22</sup>.

Şekil 3'te Hasta Güvenliği Kültürü ölçeğine ilişkin doğrulayıcı faktör analizi grafik yapısı görülmektedir.



Şekil 3. Hasta güvenliği kültürü doğrulayıcı faktör analizi grafik yapısı

Literatürde 42 madde ve 12 boyut olarak yer alan HGK ölçeğine, örneklemimize uygulanan doğrulayıcı faktör analizi sonucu (DFA) 12 boyut yapısı korunmuş ancak standart faktör yükleri düşük ( $FY < 0,50$ ;  $p < 0,05$ ) olan<sup>21</sup>, 8 madde analizden çıkarılmıştır.

Analizde, maddelerin faktör yükü değerlerinin (0,604-0,902) aralığında yer aldığı saptanmıştır (Şekil 3). Doğrulayıcı faktör analizi modelinde test değerleri ( $p < 0,05$ ) olmak üzere;  $\chi^2(1843,7)$ ,  $\chi^2/df(3,20)$  bulunduğundan modelin anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Modelin uyum endeks değerleri; GFI (0,90), CFI (0,91), SRMR (0,07), RMSEA (0,04) kabul edilebilir uyum sınırları içinde yer aldığından modelin geçerli olduğu anlaşılmaktadır<sup>22</sup>.

Yol analizi öncesinde, verilere ait tüm sorunlar (uç değerler, basık ve çarpık değerler, eksik veri vb.) giderilmesi, maksimum olabilirlik (ML) kullanılabilmesi için verilerin normal dağılıma uygun olması gerekmektedir.

Yapılan analizlerde, çoklu normallik testinde kritik değerin 81,435 olduğu belirlenmiştir. Bu değerin 10'un altında olması mükemmel bir sonuç iken, 20 değerine kadar genellikle sorun teşkil etmediği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Dolayısıyla, çalışmamızda çoklu normallik varsayımı sağlanmadığı için hesaplama yöntemi olarak

Bootstrap ML (Maximum Likelihood) kullanılmıştır. Bootstrap analizinde, 5000 yeniden örneklem tercih edilmiştir<sup>20</sup>. Klinik yönetişim iklimi ölçek puanları ile hasta güvenliği kültürü ölçek puanları arasındaki yol katsayıları istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Tablo 2'de Klinik Yönetişim İkliminin (KYİ) Hasta Güvenliği Kültürü (HGK) üzerindeki etkisinde demografik özelliklerin dahil edildiği yol analizi sunulmuştur. Tablo 2'de Klinik Yönetişim İkliminin (KYİ) Hasta Güvenliği Kültürü (HGK) üzerindeki etkisinde demografik özelliklerin dahil edildiği yol analizi sunulmuştur.

#### Yol Analiziyle Klinik Yönetişim İklimi'nin

Bağımlı Değişken		Bağımsız Değişken	$\beta_1$	$\beta_2$	S. Hata	t	P değeri	R <sup>2</sup>
KYİ Toplam Puanı	<---	Erkek	0,047	0,002	0,496	0,094	0,925	0,031 (KYİ)
	<---	25-34 Yaş	1,300	0,059	0,480	2,706	0,007	
	<---	35-44 Yaş	1,643	0,059	0,607	2,708	0,007	
	<---	45 Yaş ve Üzeri	2,464	0,081	0,664	3,712	<0,001	
	<---	Önlisans	0,196	0,008	0,553	0,355	0,723	
	<---	Lisans	-1,873	-0,071	0,570	-3,287	0,001	
	<---	Yüksek Lisans ve Üzeri	-2,452	-0,112	0,476	-5,147	<0,001	
HGK Toplam Puanı	<---	Erkek	-0,065	-0,061	0,022	-2,879	0,004	0,063 (HGK)
	<---	25-34 Yaş	-0,020	-0,020	0,022	-0,920	0,358	
	<---	35-44 Yaş	0,087	0,068	0,027	3,163	0,002	
	<---	45 Yaş ve Üzeri	0,195	0,139	0,030	6,499	<0,001	
	<---	Önlisans	-0,005	-0,004	0,025	-0,192	0,848	
	<---	Lisans	-0,094	-0,078	0,026	-3,636	<0,001	
	<---	Yüksek Lisans ve Üzeri	-0,171	-0,170	0,022	-7,940	<0,001	

$\beta_1$ : Standartlaştırılmamış yol katsayısı;  $\beta_2$ : Standartlaştırılmış yol katsayıları; S. hata: Standart Hata, R<sup>2</sup>: Çoklu korelasyon katsayısı

### Sosyo-Demografik Özelliklere Göre İncelenmesi

Tablo 2'ye göre; demografik özellikler ile klinik yönetim iklimi (KYİ)'nin %3,1'lik kısmı açıklanmaktadır ( $R^2=0,031$ ). Yaşa göre; 25-34 yaş grubu olanların KYİ toplam puanı 24 yaş ve altı olanlara göre 1,3 birim artmaktadır ( $p=0,007$ ). 35-44 yaş grubu olanların KYİ toplam puanı, 24 yaş ve altı olanlara göre 1,643 birim artmakta ( $p=0,007$ ) iken, 45 yaş ve üstü olanların 2,464 birim artmaktadır ( $p<0,001$ ). Öğrenime göre; öğrenim düzeyi lisans olanların KYİ toplam puanı lise olanlara göre 1,873 birim azalmakta ( $p=0,001$ ) iken, öğrenim düzeyi yüksek lisans ve üzeri olanların ise, 2,452 birim azalmaktadır ( $p<0,001$ ).

### Yol Analiziyle Hasta Güvenliği Kültürü'nün Sosyo-Demografik Özelliklere Göre İncelenmesi

Tablo 2'ye göre; demografik özellikler ile hasta güvenliği kültürü (HGK)'nin %6,3'lük kısmı açıklanmaktadır ( $R^2=0,063$ ). Cinsiyete göre; erkeklerin HGK toplam puanı, kadınlara göre 0,065 birim azalmaktadır ( $p=0,004$ ). Yaşa göre; 34-44 yaş grubu olanların HGK toplam puanı, 24 yaş ve altı olanlara göre 0,087 birim artmakta ( $p=0,002$ ) iken, 45 yaş ve üstü olanların ise, 0,195 birim artmaktadır ( $p<0,001$ ). Öğrenim düzeyine göre; lisans olanların HGK toplam puanı lise olanlara göre 0,094 birim azalmakta ( $p<0,001$ ) iken, öğrenim düzeyi yüksek lisans ve üzeri olanların ise, 0,171 birim azalmaktadır ( $p<0,001$ ).

Çalışmamızda diğer beş adet sosyo-demografik özellik (iş tecrübesi, hastane türü, akreditasyon durumu, klinik yönetim eğitimi alma, hasta güvenliği eğitimi alma) çoklu normal dağılım yapısını bozarak anlamsızlık oluşturduğu için modelden çıkarılmıştır. Bununla birlikte, çalışmamızda analiz sonucu modele dahil edilemeyen ve anlamsızlık oluşturan söz konusu beş adet sosyo-demografik özelliğin klinik yönetim iklimi (KYİ) ve hasta güvenliği kültürü (HGK) ölçek puanları ile ilişkisi ayrı ayrı incelenmiştir (Tablo 3 ve Tablo 4). Tablo 3'te demografik özelliklere göre klinik yönetim iklimi toplam puanı karşılaştırılması sunulmuştur.

	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min.-maks.)	Test değeri	p değeri
<b>1-İş Tecrübesi</b>				
5 Yıl	113,3 $\pm$ 10,4	114 (81-161)	4,285	0,369**
6-10 Yıl	113,94 $\pm$ 11,17	114 (83-159)		
11-15 Yıl	114,13 $\pm$ 10,9	114 (82-159)		
16-20 Yıl	112,65 $\pm$ 9,08	113 (89-146)		
21 Yıl ve Üzeri	114,13 $\pm$ 9,38	114 (86-156)		
<b>2-Hastane Türü</b>				
Kamu	114,66 $\pm$ 10,34	114 (84-161) <sup>b</sup>	12,608	0,002**
Özel	113,94 $\pm$ 10,31	112 (81-159) <sup>a</sup>		
Üniversite	111,81 $\pm$ 11,07	112 (82-155) <sup>a</sup>		
<b>3-Akreditasyon Durumu</b>				
JCI Belgesiz	113,45 $\pm$ 10,34	109,50 (81-161)	519584,0	0,898*
JCI Belgeli	113,56 $\pm$ 10,23	110,4 (82-159)		
<b>4-Klinik Yönetişim Eğitimi Alan</b>				
Evet	113,73 $\pm$ 9,97	114 (82-161)	456107,0	0,343*
Hayır	113,41 $\pm$ 10,57	113 (81-159)		
<b>5-Hasta Güvenliği Eğitimi Alan</b>				
Evet	113,62 $\pm$ 10,39	114 (81-161)	233932,0	0,168*
Hayır	112,91 $\pm$ 10,23	113 (86-151)		

\*Mann Whitney U, \*\*Kruskal Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Hastane türüne göre; KYİ toplam puanı ortanca değerleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Bu durum, üniversite ve özel hastaneler ile kamu hastanesi arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Klinik yönetim iklimi (KYİ) ölçeğinden alınan puan düştükçe, klinik yönetimi destekleyici bir iklimin bulunduğu ifade edilmektedir<sup>3,14</sup>. Buna göre, üniversite ve özel hastanelerdeki hekim ve hemşirelerin kamu hastanesine göre, KYİ toplam puanı ortanca değerleri arasında ista-

tistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Diğer sosyo-demografik özelliklere göre, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 3). Aşağıda demografik özelliklere göre hasta güvenliği kültürü toplam puanı karşılaştırılması sunulmuştur (Tablo 4).

<b>Tablo 4. Sosyo-demografik Özelliklere Göre Hasta Güvenliği Kültürü Toplam Puanının Karşılaştırılması</b>				
	Ortalama $\pm$ s. sapma	Ortanca (min.-maks.)	Test değeri	p değeri
<b>1-İş Tecrübesi</b>				
5 Yıl	3,49 $\pm$ 0,46	3,47 (1,84-4,91) <sup>b</sup>	14,832	<b>0,005***</b>
6-10 Yıl	3,51 $\pm$ 0,48	3,52 (1,84-4,71) <sup>ab</sup>		
11-15 Yıl	3,53 $\pm$ 0,51	3,54 (1,88-4,63) <sup>ab</sup>		
16-20 Yıl	3,57 $\pm$ 0,45	3,57 (2,43-4,97) <sup>ab</sup>		
21 Yıl ve Üzeri	3,58 $\pm$ 0,5	<b>3,61</b> (1,79-4,88) <sup>a</sup>		
<b>2-Hastane Türü</b>				
Kamu	3,35 $\pm$ 0,47	3,36 (1,79-4,58) <sup>b</sup>	55,297	<b>&lt;0,001***</b>
Özel	3,57 $\pm$ 0,45	<b>3,59</b> (1,84-4,97) <sup>a</sup>		
Üniversite	3,54 $\pm$ 0,48	3,51 (1,88-4,69) <sup>a</sup>		
<b>3-Akreditasyon Durumu</b>				
JCI Belgesiz	3,47 $\pm$ 0,47	3,48 (1,79-4,97)	-4,563	<b>&lt;0,001*</b>
JCI Belgeli	3,57 $\pm$ 0,48	<b>3,57</b> (1,84-4,88)		
<b>4-Klinik Yönetişim Eğitimi Alan</b>				
Evet	3,59 $\pm$ 0,46	<b>3,58</b> (1,84-4,91)	456107,0	<b>0,343*</b>
Hayır	3,48 $\pm$ 0,48	3,49 (1,79-4,97)		
<b>5-Hasta Güvenliği Eğitimi Alan</b>				
Evet	3,55 $\pm$ 0,47	<b>3,54</b> (1,79-4,97)	6,367	<b>&lt;0,001*</b>
Hayır	3,35 $\pm$ 0,49	3,38 (1,84-4,63)		

\*Mann Whitney U, \*\*Kruskal Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

İş tecrübesi göre, HGK toplam puan ortanca değerleri arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,005$ ). Bu farklılık 5 yıl olanlar ile 21 yıl ve üzeri olanlar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır (Tablo 4). Hastane türüne göre; HGK toplam puan ortanca değerleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Özel hastanelerin HGK ortanca puanı 3,59, üniversite hastanelerinin 3,51 ve kamu hastanesinin 3,36 olarak bulunmuştur (Tablo 4). Akreditasyon durumuna göre; HGK toplam puan ortanca değerleri arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). JCI belgesiz olanların HGK ortalama değeri 3,48 iken JCI belgeli olanların ortalama değeri 3,57 olarak elde edilmiştir (Tablo 4). Klinik yönetişim eğitimi alma durumuna göre; HGK toplam puan ortanca değerleri arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Klinik yönetişim eğitimi alanların HGK toplam puan ortanca değeri 3,58 iken almayanların HGK toplam puan ortanca değeri 3,49 olarak elde edilmiştir (Tablo 4). Hasta güvenliği eğitimi alma durumuna göre; HGK toplam puan ortanca değerleri arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Hasta güvenliği eğitimi alanların HGK toplam puan ortanca değeri 3,55 iken almayanların HGK toplam puan ortanca değeri 3,35 olarak elde edilmiştir (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Türkiye'deki hastanelerde 2020 yılından itibaren, klinik yönetişimin uygulanmasına yönelik Sağlık Bakanlığı tarafından bir dizi standart ve prosedürler yayınlanmıştır<sup>23</sup>. Ancak, henüz bu politikanın uygulanmasına yönelik resmî sonuçlar bilinmemektedir. Bu çalışmada, farklı statüdeki hastanelerde yapısal eşitlik modellemesi (YEM) ile, klinik yönetişim iklimi (KYİ) ve hasta güvenliği kültürü (HGK) üzerinde sosyo-demografik özelliklerin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucu; katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin (cinsiyet, yaş, öğrenim düzeyi, iş tecrübesi, hastane türü, akreditasyon durumu, KY eğitimi alma, HG eğitimi alma) klinik yönetişim iklimi ve hasta güvenliği kültürü algısı ile ilişkili olduğu belirlen-



miştir.

Hastanelerde klinik yönetişim iklimi ve hasta güvenliği kültürü toplam puanı sosyo-demografik özellikler açısından farklılık göstermektedir. Demografik özellikler ile, klinik yönetişim ikliminin (KYİ) %3,1'lik kısmı açıklanmaktadır ( $R^2=0,031$ ) ve hastanelerde klinik yönetişim iklimi toplam puanı, yaş ve öğrenim düzeyine göre ( $p<0,05$ ) farklılaşmaktadır. Buna göre; hekim ve hemşirelerin yaşları arttıkça KYİ'nin arttığı, öğrenim düzeyi arttıkça KYİ'nin azaldığı görülmüştür. Demografik özellikler ile hasta güvenliği kültürünün (HGK) ise, %6,3'lük kısmı açıklanmaktadır ( $R^2=0,063$ ) ve hastanelerde hasta güvenliği kültürü, cinsiyet, yaş ve öğrenim düzeyine göre ( $p<0,05$ ) farklılaşmaktadır. Buna göre; kadınların HGK puanlarının erkeklere göre, daha yüksek olduğu, hekim ve hemşirelerin yaşları arttıkça HGK'nın arttığı gözlenmiştir. Öğrenim düzeyi arttıkça HGK puanı azalmakta olup genel itibarıyla, HGK üzerinde en yüksek etkiye sahip olan yüksek lisans ve üzeri olanlardır ( $\beta_1=-0,171$ ) (Tablo 2).

Araştırma grubunun KYİ puanının, cinsiyete göre farklılık göstermediği bulunmuştur (Tablo 2). Ülkemizde hemşirelerle gerçekleştirilen çalışmalarda, KYİ puanının çalışmamızla benzeyen şekilde cinsiyete göre farklılık göstermediği,<sup>2,15</sup> ancak Yunanistan'da, klinik yönetişim ikliminin çalışmamızdan farklı olarak kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>24</sup>.

Yaş arttıkça KYİ puanlarının istatistiksel olarak önemli biçimde arttığı görülmektedir (Tablo 2). Türkiye'de bir üniversite hastanesinde hemşirelerle gerçekleştirilen bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde yaşa göre KYİ puanının arttığı bulunmuştur<sup>14</sup>. Ancak, Sahra altı ülkelerinden Gana'da klinik yönetişim puanı ile yaş arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur<sup>25</sup>. Bu farklılığın, örneklem grubu ve kültürel farklılıktan kaynaklanması mümkündür.

Öğrenim düzeyi yükseldikçe, KYİ puanlarının önemli şe-

kilde azaldığı görülmektedir (Tablo 2). Bizim bulgumuzun aksine, ülkemizdeki hastanelerde hemşirelerle gerçekleştirilen iki farklı çalışmada, KYİ puanının öğrenim düzeyine göre değişmediği bulunmuştur<sup>2,24</sup>.

Araştırma grubunun iş tecrübesine bağlı olarak, KYİ puanlarının farklılık göstermediği saptanmıştır (Tablo 3). Türkiye'de iş tecrübesine göre hemşirelerin KYİ puanının farklılaşmadığını,<sup>2,14</sup> benzer şekilde Gana'da psikiyatri hastanelerinde sağlık çalışanları arasında iş tecrübesine göre, KYİ puanının değişmediğini,<sup>25</sup> Yunanistan'da ise, sağlık çalışanları arasında iş tecrübesine göre KYİ'nin arttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır<sup>24</sup>.

KYİ puanlarının kamu, özel ve üniversite hastanelerinde farklı olduğu görülmüştür (Tablo 3). Ülkemizdeki başka bir çalışma ile Yunanistan'da, kamu ve özel hastane çalışanlarının KYİ puanları çalışmamızla benzeyen şekilde farklılık göstermektedir<sup>2,24</sup>. İrandaki tüm hastanelerde klinik yönetişim uygulamalarını araştıran bir çalışmada üniversite hastanelerindeki göstergelerin diğer hastanelere göre farklı düzeyde olduğu bulunmuştur<sup>26</sup>.

Araştırma grubunda hasta güvenliği kültürü (HGK) puanının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır (Tablo 2). Literatürde bazı çalışmalarda, kadın ve erkekler arasında hasta güvenliği kültürü algısının değişmediği,<sup>27-30</sup> bazı çalışmalarda ise çalışmamıza benzer şekilde HGK düzeyinin kadınlarda daha yüksek olduğu görülmektedir<sup>31-33</sup>. Bu farklı sonuçların, farklı birimlerde ve farklı örneklerde gerçekleştirilmesi nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Araştırma grubunun HGK toplam puanının yaşla önemli şekilde artış gösterdiği görülmektedir (Tablo 2). Benzer bulgular, ülkemizde ve başka ülkelerde yapılan çok sayıda çalışma sonuçları ile uyumlu bulgulardır<sup>29,32,34-37</sup>. Ancak, bu çalışmaların aksine hastanelerdeki sağlık çalışanlarında, daha yüksek yaşın hasta güvenliği kültürü ile ilişkili olmadığına ilişkin çalışma sonuçları da vardır<sup>38</sup>. Bu durum

hastanelerde çalışanların yaşı ilerledikçe, bilgi ve deneyiminin artması ile açıklanabilir. Ayrıca, bir kuruluştaki çalışanların hasta güvenliği ile ilgili paylaştığı deneyim, sosyal etkileşim, tutum, algı ve değerlerle ilişkili olabilmektedir<sup>39</sup>.

Araştırma grubunun öğrenim düzeyi arttıkça, HGK puanlarının azaldığı bulunmuştur (Tablo 2). Bu bulgu ülkemizde ve başka ülkelerde yapılan benzer çalışma sonuçları ile uyumludur<sup>40-44</sup>. Ancak, sağlık çalışanlarının öğrenim düzeyinin hasta güvenliği kültürüyle ilişkili olmadığına ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır<sup>45</sup>.

İş tecrübesi arttıkça, HGK puanlarının arttığı görülmüştür (Tablo 4). Bu bulgular hem ulusal hem de uluslararası literatürle benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre Türkiye'deki hastanelerde, hasta güvenliği kültürünün iş tecrübesine göre arttığı,<sup>29,32,35,46</sup> İsveç'te hastanelerde uzun iş tecrübesinin, hasta güvenliği kültürünün artmasıyla ilişkili olduğu,<sup>38</sup> Kore'de iş tecrübesinin çalışmamızla benzer şekilde, hasta güvenliği kültürünü pozitif yönde ve önemli ölçüde etkilediği belirlenmiştir<sup>47</sup>. Buna göre, daha fazla tecrübe ile bir kurumda üstlenilen güvenlik uygulamalarına ilişkin farkındalığın arttığı söylenebilir.

Özel hastanelerde kamuya göre ve akredite olan hastanelerde olmayanlara göre, hasta güvenliği kültürü puanları daha yüksek olup aralarında anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ) (Tablo 4). Ülkemizde kamu hastanesindeki hemşirelerin özel hastaneye göre, hasta güvenliği kültürü konusunda daha olumsuz algıya sahip olduğunu bildiren başka çalışmalar da vardır<sup>41,48</sup>. Akredite hastanelerdeki hasta güvenliği kültürü puanı yüksekliği, akreditasyon programlarının hastanelerin örgüt kültüründe ve yönetimlerinde farklılığa yol açabileceği şeklinde yorumlanabilir. Nitekim bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde, ülkemizde,<sup>49</sup> Bali'de,<sup>50</sup> Suudi Arabistan'da<sup>51</sup> ve Kore'de<sup>52</sup> benzer şekilde sonuçların elde edildiği görülmüş ve yapılan sistematik derleme çalışmalarında da hastanelerde akreditasyon programlarının, hasta güvenliği kültürü üzerinde olumlu etkisinin olduğu bulunmuştur<sup>53-55</sup>.

Hasta güvenliği eğitimi alma durumuna göre, hasta güvenliği kültürü (HGK) toplam puan ortalama değerleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 4). Literatürde çalışmamızla benzer şekilde, Türkiye<sup>56-58</sup> ve Çin'de<sup>59</sup> yapılan çalışmalarda hasta güvenliği eğitimi alanların HGK puanı, almayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur, ki bu beklenen normal bir sonuçtur.

## SONUÇ

Araştırmamızın bulgularına göre çalışma grubundaki hekim ve hemşirelerin demografik özelliklerinin Klinik Yönetişim İklimi ve Hasta Güvenliği Kültürü üzerindeki belirleyiciliği oldukça düşüktür ( $R^2$  sırasıyla 0,031 ve 0,063). Yaş yüksekliği, özel ve üniversite hastanesinde çalışmak klinik yönetim ikliminin yüksekliği, öğrenim düzeyi yüksekliği ise, düşüklüğü ile ilişkili değişkenlerdir. Kadın olmak, 45 yaş ve üzerinde olmak, özel hastanede çalışmak, akredite hastanede çalışmak, klinik yönetim ve hasta güvenliği eğitimi almak hasta güvenliği kültürünün yüksekliği, öğrenim düzeyinin yüksekliği ise hasta güvenliği kültürünün düşüklüğü ile önemli şekilde ilişkili değişkenlerdir. Araştırmanın kesitsel niteliği nedeniyle bulunan ilişkileri neden-sonuç ilişkisi olarak yorumlamak doğru değildir. Ancak, sağlık hizmetlerinde maliyetlerin giderek arttığı günümüzde hastanelerin, daha güvenli ve kaliteli hizmet sunabilmesi için, klinik yönetim iklimi ve hasta güvenliği kültürünü yerleştirmek ve geliştirmek amacıyla bu sonuçlar yol gösterici olabilir.

Gerek klinik yönetim iklimi (KYİ) gerekse hasta güvenliği kültürü (HGK) açısından genç yaşta kilerin algılarının daha düşük olduğu ve bu grubun hizmet içi eğitim programlarıyla desteklenmesi ve hastanelerde yöneticilerin liderlik açısından rol model olması önerilebilir.

Öğrenim düzeyi yükseldikçe, klinik yönetim iklimi ve hasta güvenliği kültürü algısının azalıyor olması ilginç ve önemli bir sonuçtur. Daha yüksek öğrenimlilerde belki de gereksiz bir özgüven fazlalığının buna yol açtığı düşünül-

lebilirse de bu araştırma bulguları ile bu konuda bir şey söylemek mümkün değildir. Ancak, öğrenim düzeyi daha yüksek olan personelin klinik yönetim iklimi (KYİ) ve hasta güvenliği kültürü (HGK) algılarının arttırılması gerektiği ortadadır.

#### **Çıkar çatışması**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Etik Onay**

İstanbul Medipol Üniversitesi'nden (15/11/2019 ve Etik Onay No:61613) yazılı izin alınmış olup ayrıca çalışmada kullanılan ölçeklerle ilgili Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarını yapan araştırmacılardan, e-posta yoluyla izin alınmıştır.

#### **Finansal destek**

Bu çalışmanın hiçbir aşamasında maddi destek alınmamıştır.

#### Kaynaklar

1. Scally L, Donaldson J. The NHS's 50 anniversary. Clinical governance and the drive for quality improvement in the new NHS in England. *BMJ* 1998; 317: 61–65. doi: 10.1136/bmj.317.7150.61
2. Köroğlu N. Hemşirelerin değerlendirmesiyle hastanelerin klinik yönetişim iklim düzeylerinin belirlenmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. Trabzon, Türkiye, 2018; 4-36.
3. Freeman T. Measuring progress in clinical governance: assessing the reliability and validity of the clinical governance climate questionnaire. *HSMR* 2003; 16(4): 234-250. <https://doi.org/10.1258/095148403322488937>
4. Nieva VF, Sorra J. Safety culture assessment: a tool for improving patient safety in healthcare organizations. *Qual Saf Health Care* 2003; 12(2): 17-23. doi: 10.1136/qhc.12.suppl\_2.i117
5. Donahue KT, vanOstenberg P. Joint commission international accreditation: Relationship to four models of evaluation. *Int J Qual Health Care* 2000; 12(3): 243-6. <https://doi.org/10.1093/intqhc/12.3.243>
6. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. To err is human: Building a safer health system. Washington (DC), USA, Institute of Medicine National Academies Press; 2000.
7. Gottwald M, Lansdown G. Clinical Governance: Improving the quality of healthcare for patients and service users. 1. edition Maidenhead: McGraw-Hill Education, Berkshire, England, Open University Press; 2014. Erişim tarihi: 08.12.2021 Available from: [https://books.google.com.tr/books?id=5BtDnwEACAAJ&pg=PA1&hl=tr&source=gbs\\_toc\\_r&cad=4#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.tr/books?id=5BtDnwEACAAJ&pg=PA1&hl=tr&source=gbs_toc_r&cad=4#v=onepage&q&f=false)
8. Travaglia J, Debono DS, Spigelman AD, et al. Clinical governance: a review of key concepts in the literature. *Clinical Governance: An International Journal* 2011; 16(1): 62-77. <https://doi.org/10.1108/14777271111104592>
9. Gauld R, Horsburg S. Healthcare professionals' perceptions of clinical governance implementation: a qualitative New Zealand study of 3205 open-ended survey comments. *BMJ* 2015; e006157. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006157
10. Review of the clinical governance of public mental health services. Erişim tarihi: 21.12.2021 Available from: <https://ww2.health.wa.gov.au/Reports-and-publications/Review-of-the-clinical-governance-of-Public-Mental-Health-Services>
11. Veenstra GL, Ahaus K, Welker GA, et al. Rethinking clinical governance: healthcare professionals views: a Delphi study. *BMJ Open* 2017; 1-7. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012591
12. Sarchielli G, Plato G, Cavalli M, et al. Is medical perspective on clinical governance practices associated with clinical units performance and mortality? A cross-sectional study through a record-linkage procedure. *SAGE Open Medicine* 2016; 4: 1-12.
13. Taboli H, Ayagh GH, Bastami R, et al. Modeling the relationship between organizational culture, clinical governance and organizational performance: A case of study of Tamin Etemaee hospitals in Mazandaran Province. *JOHE* 2016; 3(4): 197-205. doi: 10.18869/acadpub.johe.3.4.197
14. Gürdoğan E. Bir üniversite hastanesinde hemşirelerin klinik yönetişim iklim düzeyinin iş doyumuna etkisi. [Doktora Tezi]. Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 2012; 55-86.
15. Lale BM. Hemşirelerin çalışma ortamına ilişkin algıları ve klinik yönetişim iklimi düzeyleri. [Yüksek Lisans Tezi]. Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 2019; 66.
16. Kline RB. Principles and practice of structural equation modeling. 2nd ed. New York, Guilford Press; 2005.
17. Jackson DL. Revisiting sample size and number of parameter estimates: Some support for the N: q hypothesis. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* 2003; 10(1): 128–141. [https://doi.org/10.1207/S15328007SEM1001\\_6](https://doi.org/10.1207/S15328007SEM1001_6)
18. Sorra J, Nieva V. Hospital survey on patient safety culture. Rockville, MD: AHRQ Publ. 2004;No.04-0041. Erişim tarihi: 13.10.2020. Available from: <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/hospcult.pdf>
19. Filiz E. Hastanede hasta güvenliği kültürü algılamasının ve sağlık çalışanları ile toplumun hasta güvenliği hakkındaki tutumunu belirlenmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye, 2009; 72-89.
20. Hayes AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. New York, USA, Guilford Press; 2013.
21. Shevlin M, Miles JNV. Effects of sample size, model specification and factor loadings on the GFI in confirmatory factor analysis. *EPID* 1998; 25: (1), 85-90. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(98\)00055-5](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(98)00055-5)
22. Meydan CH. Yapısal eşitlik modellenmesi AMOS uygulamaları. 1. baskı Ankara, Türkiye, Detay Yayıncılık; 2011.
23. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (2021), Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, SKS'de klinik yönetişim. s.1-11. Erişim tarihi: 23.02.2022. Available from: <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/Eklenti/41186/0/klinik-yonetisim-bilgilendirme-son-02082021.pdf.pdf>
24. Dreliozzi A, Siskou O, Maniadakis N, et al. Clinical governance, and effective quality & risk management in Greek hospitals. *IJHRI* 2013; 1(3): 7-17.
25. Azilaku JC, Abor PA, Abuosi AA, et al. Relationship between clinical governance and hospital performance: a cross-sectional study of psychiatric hospitals in Ghana. *IJHG* 2021; 26(3): 225-236. doi: 10.1108/IJHG-04-2020-0042
26. Ravaghia H, Mohsenib M, Rafieic S, et al. Clinical governance in Iran: theory to practice. *Procedia-Social and Behavioral Sciences* 2014; 109: 1174–1179. doi: 10.1016/j.sbspro.2013.12.607
27. Kosiek K, Depta A, Staniec I, et al. The perception of patient safety strategies by primary health professionals, *Int J Environ Res Public Health* 2021; 25: 18(3),1063. doi: 10.3390/ijerph18031063
28. Lu L, Ko YM, Chen HY, et al. Patient safety and staff well-being: organizational culture as a resource. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19, 3722.
29. Bölükbaşı F. Hekim ve hemşirelerde iş tatmini ile hasta güvenliği kültürü algılamaları arasındaki ilişkinin incelenmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. On Dokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye, 2019; 99.
30. Teleş M. Sağlık personelinin hasta güvenliği kültürü alguları ile hastaların sağlık hizmeti kalitesi algıları arasındaki ilişkinin analizi. [Yüksek Lisans Tezi]. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye, 2011; 41-62.
31. Çelik G, Öztürk Z. Sağlıkta kalite yönetimi bağlamında çalışanların hasta ve çalışan güvenliği kültürü algısı: Özel hastane ve kamu hastanesi karşılaştırması. *İşletme Bilimi Dergisi* 2021; 9(1): 1-44. doi: 10.22139/jobs
32. Eken A. Sağlık çalışanlarında ekip çalışması etkinliği ile hasta güvenliği kültürü arasındaki ilişkinin belirlenmesi: Bir kamu hastanesi örneği. [Yüksek Lisans Tezi]. Okan Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 2018; 97.
33. Barsbay S, Parıltı N, Çakmak-Barsbay M. Healthcare professionals' attitudes regarding patient safety in clinics. *JoCReHeS* 2018; 8(2): 67-78. doi: 10.26579/jocrehes\_8.2.7
34. Özcan TH. Güneydoğu Anadolu bölgesindeki bir özel hastanede hasta güvenliği kültürü. [Yüksek Lisans Tezi]. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye, 2018.
35. Okşay A, Kılınc M, Sayhan M. Sağlık çalışanlarında hasta güvenliği kültürü algısının değerlendirilmesi üzerine bir araştırma. *BAİBÜ Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2019; 19(2): 455-476. <https://dx.doi.org/10.11616/basbed.v19i47045.499175>
36. Al-Ateeq EA. The relationship between registered nurses' perceptions of their work environment and their perceptions of patient safety culture. [Phd Thesis]. George Mason University, Virginia, USA, 2008.
37. Raftopoulos V, Savva N, Papadopoulou M. Safety culture in the maternity units: A census survey using the safety attitudes questionnaire. *BMC Health Serv Res* 2011; 11(1).
38. Danielsson M, Nilsen P, Rutberg H, et al. National study of patient safety culture in hospitals in Sweden. *Patient Saf* 2017; 00(00). doi: 10.1097/PTS.0000000000000369
39. Mohammed F, Taddele M, Gualu T. Patient safety culture and associated factors among health care professionals at public hospitals in Dessie town, north east Ethiopia. *Plus One* 2019; 16(2). doi: 10.1371/journal.pone.0245966
40. Turaç İS. Hemşirelerin kanıtla dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve bilgi güvenliğinin hasta güvenliği kültürü üzerine etkisi. [Doktora Tezi]. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye, 2022.
41. Çiğerci Y, Özdemir, H. Kılıç İ. The patient safety culture perception of surgery nurses and its relationship with sociodemographic characteristics. *JDU Health Sci Inst* 2016; 6(3): 149-153.
42. Durmaz, G. Cerrahi hemşirelerinde hasta güvenliği kültürü algısını etkileyen faktörlerin belirlenmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 2016.
43. Cappelen K, Harris A, Storm M, et al. Healthcare staff perceptions of patient safety culture in nursing home settings-A cross-sectional study. *Open Journal of Nursing* 2017; 7: 1069-1085. doi: 10.4236/ojn.2017.79078
44. Ayisa A, Getahun Y, Yesuf N. Patient safety culture and associated factors among health-care providers in the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Drug Healthc Patient Saf* 2021; 13: 141-150. doi: 10.2147/DHPS.S291012.
45. Azyabi A, Karwowski W, Hancock P, et al. Assessing patient safety culture in United States Hospitals. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19(4): 2353. doi: 10.3390/ijerph19042353
46. Güneş ÜY, Gürlek A, Sönmez M. A survey of the patient safety culture of hospital nurses in Turkey. *Collegian* 2016; 23(2): 225-232. doi: 10.1016/j.collegian.2015.02.005.
47. Park H, Kim S. A Structural equation model of nurses' patient safety management activities. *J Korean Acad Nurs Adm* 2019; 25(2): 63-72. <https://doi.org/10.1111/jkana.2019.25.2.63>

48. Gündoğdu S, Bahçecik N. Hemşirelerde hasta güvenliği kültürü algılamasının belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012; 15(2): 119-28.
49. Gülay H. Akreditasyon belgesine sahip özel bir üniversite hastanesinde sağlık çalışanlarının bakış açısıyla hasta güvenliği kültürünün değerlendirilmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 2016.
50. Indrayani PM, Januraga PP, Negara S. The impact of hospital accreditation on patient safety culture in the health services implementation at Sanglah General Hospital, Bali, PHPMA 2021; 9(2): 108-115. doi: 10.53638/phpma.2021.v9.i2.p05
51. Al-Surimi K, Alwabel AM, Bawazir A, et al. Road towards promoting patient safety practices among hospital pharmacists: Hospital based baseline patient safety culture assessment cross-sectional survey. *Medicine Wolters Kluwer* 2021; 100: 2(e23670). doi: 10.1097/MD.00000000000023670
52. Lee RN, Danhinten VS, Do H. Patient safety education in pre-registration nursing programmes in South Korea. *Int. Nursing Review* 2020; 67(4): 512-518. doi: 10.1111/inr.12630.
53. Hapsari Y, Sjaaf A. Effect of hospital accreditation on patient safety culture and satisfaction: A systematic review, Faculty of Public Health, Universitas Indonesia, The 6th International Conference on Public Health 2019; 23-24. Accessed 21 Jan, 2023. <https://doi.org/10.26911/the6thicph-PP04.42>
54. Andri LP, Soewondo P. Nurses perception of patient safety culture in the hospital accreditation era: A literature review. *KnE Life Sciences* 2018; 4(9): 60-75. doi: 0.18502/ks.v4i9.3558
55. Al-Awa B, De Wever A, Melot C, et al. An overview of patient safety and accreditation: A literature review study. *Research Journal of Medical Sciences* 2011; 5(4): 200-223. doi: 10.3923/rjmsci.2011.200.223
56. Rızalar S, Büyük ET, Şahin R ve arkadaşları. Hemşirelerde hasta güvenliği kültürü ve etkileyen faktörler. *DEU Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* 2016; 9(1): 9-15.
57. Karaca A, Arslan H. Hemşirelik hizmetlerinde hasta güvenliği kültürünün değerlendirilmesine yönelik bir çalışma. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi* 2014; 1(1): 9-18. doi: 10.5222/SHYD.2014.009
58. Tuncer G. Bebek dostu kadın doğum ve çocuk hastanelerinde çalışan hekim, hemşire ve ebelerin hasta güvenliği tutumlarının belirlenmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 2016.
59. Kong LN, Zhu WF, He S, et al. Attitudes towards patient safety culture among postgraduate nursing students in China: A cross-sectional study. *Nurse Educ Pract* 2019; 38: 1-6. doi: 10.1016/j.nepr.2019.05.014.



## The Impact of Partial Lockdown During COVID-19 Pandemic on Metabolic Control in People with Type 2 Diabetes Mellitus

### COVID-19 Dönemindeki Kısmi Kapanmaların Tip 2 Diyabet Hastalarının Metabolik Kontrolü Üzerine Etkisi

  Ayşe Zülal Tokaç Farımaç<sup>1,2\*</sup>,  Tuğde Buse Uğur<sup>3</sup>,  Buse Ecem Kurugöl<sup>3</sup>,  
 Sevilay Aligülü<sup>3</sup>,  Osman Hayran<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Public Health, Istanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Istanbul Medipol University, School of Medicine, Department of Public Health, Istanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Istanbul Medipol University, School of Medicine, Istanbul, Türkiye

**ORCID ID:** Ayşe Zülal Tokaç Farımaç: <https://orcid.org/0000-0002-9235-5647>, Tuğde Buse Uğur: <https://orcid.org/0000-0002-7620-4734>  
Buse Ecem Kurugöl: <https://orcid.org/0000-0002-0473-7507>, Sevilay Aligülü: <https://orcid.org/0000-0001-5681-8600>  
Osman Hayran: <https://orcid.org/0000-0002-9994-5033>

\***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Ayşe Zülal Tokaç Farımaç, **e-posta / e-mail:** ayse.tokac@medipol.edu.tr

**Geliş Tarihi / Received :** 04-03-2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 31-03-2023

**Yayın Tarihi / Online Published:** 30-04-2023

Tokaç-Farımaç A.Z., Uğur T.B., Kurugöl B.E., Aligülü S., Hayran O. The impact of partial lockdown during Covid-19 pandemic on metabolic control in people with type 2 diabetes mellitus, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2023;7(1):67-74

#### Abstract

**Aim** In this study, it was aimed to investigate the effects of lockdown due to COVID-19 on the metabolic control in people with type 2 diabetes mellitus.

**Material and Method** This cross-sectional study (Ecological trend study) was conducted based on the medical records of patients with type 2 diabetes between September 20, 2019 and September 20, 2020. The metabolic control parameter changes were evaluated as differences of haemoglobin A1c (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), creatinine (Cr), fasting triglyceride (FTG) and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) values during pre-lockdown and lockdown periods. The stratified analysis based on age (due to partial closure measures applied over the age of 65) and gender was also performed.

**Results** There are statistically significant increases between FPG levels and FTG levels in the "during lockdown" group compared to the "pre-lockdown" group (p=0.036 and p=0.013 respectively) while the differences between HbA1c, LDL-C and creatinine levels are not significant. In subgroup analysis, increases in FPG and FTG levels remained in both <65 years and male groups, but no significant difference in any parameter was found in both ≥65 years and female groups.

**Conclusion** COVID-19 partial lockdown period negatively impacts metabolic control parameters in people with type 2 diabetes mellitus according to our study results. Although FPG significantly increased, this increase was not found in HbA1c levels. The worsening was more pronounced in the males and patients <65 years than in females and patients ≥ 65 years probably because they were more affected by partial lockdown measures conducted in Turkey

**Keywords** COVID-19, Diabetes Mellitus, Type 2, Metabolic Control, Partial Lockdown

#### Özet

**Amaç** Bu çalışmada, COVID-19 dönemindeki kısmi kapanma uygulamalarının tip 2 diyabet mellitus hastalarının metabolik kontrolü üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem** Kesitsel tipte (Ekolojik trend araştırması) yapılan bu araştırma 20 Eylül 2019 ve 20 Eylül 2020 tarihleri arasındaki tip 2 diyabet mellitus hastalarının tıbbi kayıtlarına dayalı olarak yürütülmüştür. Metabolik kontrol parametrelerindeki değişim, kapanma öncesi ve sonrası dönemdeki Hemogloblin A1c (HbA1c), açlık plazma glikoz (FPG), Kreatinin (Cr), açlık trigliserit (FTG) ve düşük yoğunluklu kolesterol (LDL-C) değerlerinin arasındaki farklılık incelenerek tespit edilmiştir. Yaş (65 yaş üzerine uygulanan kısmi kapanma önlemleri nedeniyle) ve cinsiyete dayalı tabakalı analizler de yapılmıştır.

**Bulgular** Kapanma öncesine döneme kıyasla açlık plazma glikoz (FPG) ve trigliserit (FTG) seviyelerinde kapanma sonrası dönemde istatistiksel olarak önemli artış tespit edilirken (sırasıyla, p=0.036 ve p=0.013), HbA1c, LDL-C ve kreatinin seviyelerinde önemli farklılık bulunamamıştır. Alt grup analizlerinde, <65 yaş ve erkek grupta açlık plazma glikoz ve trigliserit seviyelerindeki artış devam ederken, ≥65 yaş ve kadın grupta hiçbir parametrede değişiklik tespit edilememiştir.

**Sonuç** Çalışmamızın sonuçlarına göre, COVID-19 dönemindeki kısmi kapanma dönemi tip 2 diyabet mellitus hastalarının metabolik kontrol parametrelerini olumsuz etkilemiştir. Bununla birlikte, açlık plazma glikoz seviyelerindeki artışa rağmen HbA1c değerlerinde bir değişim tespit edilememiştir. Parametrelerdeki kötüleşme, muhtemelen Türkiye'deki kısmi kapanma önlemlerinden daha fazla etkilenmeleri nedeniyle erkek ve <65 yaş grubunda, kadın ve ≥65 yaş grubuna kıyasla, daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır.

**Anahtar Kelimeler** COVID-19, diyabet mellitus, tip 2 diyabet mellitus, metabolik kontrol, kısmi kapanma

## INTRODUCTION

In late 2019, a new variation of Coronavirus was discovered which led to a global pandemic.<sup>1</sup> Extraordinary measures have been taken by governments to prevent the transmission of COVID-19 infection and forestall healthcare systems worldwide.<sup>2,3</sup> In line with this purpose, the Turkey's Ministry of the Interior established intermittent lockdown starting from 20 March for approximately 3 months to increase social distancing and restrict population movement. During this period, public places including schools, restaurants, sport centers and places of entertainment were closed. People under 18 years and over 65 with chronic diseases were prohibited from going out.<sup>4</sup> These necessary lockdown policies have created an unprecedented and unique opportunity to examine the impact of lifestyle changes on diabetes control in the real life.

During COVID-19 pandemic, changes in lifestyle behaviors such as alcohol consumption, snacking behavior, body weight control, physical activity have been reported by systematic reviews.<sup>5-7</sup> American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) guidelines indicate that healthy lifestyle is the keystone of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) management.<sup>8,9</sup> Therefore, these changes may have introduced obstacles in management of diabetes challenging to keep glycemic levels under control.

A systematic review demonstrated that lockdown resulted in a significant increase in HbA1c, Fasting Plasma Glucose (FPG) and Body Mass Index (BMI) values in patients with T2DM.<sup>10</sup> Another systematic review that based on data predominantly from high-income countries reported that multiple outcomes of glycemic control in diabetic patients improved during the pandemic period, although results for other outcomes, including HbA1c, were not statistically significantly different.<sup>11</sup> Wafa et al. reported significant worsening in FPG among patients with T2DM. Lipid parameters, particularly triglyceride, were deteriorated.<sup>12</sup> Despite the lockdown measures, several studies have shown

improved glycemic control in people with T1DM diabetes. These results can be interpreted as patients having more time for self-management may facilitate glycemic control in a good way.<sup>12,13</sup> Rastogi et al. reported an improvement in glycemic control during lockdown period in individuals with T2DM.<sup>14</sup> A study conducted in Turkey, reported weight gain in both non-diabetic and diabetic patients during lockdown. In diabetic patients' glucose regulation worsened and FTG level increased as well.<sup>15</sup>

Due to the insufficient number of studies in Turkey this cross-sectional study is conducted to investigate the effects of lockdown due to COVID-19 on the metabolic control in people with T2DM.

## MATERIALS and METHODS

### Study design

We conducted a cross-sectional study (Ecological trend study) based on the medical records with T2DM patients (ICD code E.11) who have attended an university hospital (Istanbul – Turkey) between September 20, 2019 and September 20, 2020.

The study period was divided up according to the timing of the partial lockdown enforcement in Turkey (March 20, 2020). Data of the patients who have attended 6 months prior to enforcement (pre-lockdown group, n=321), were compared with the data of the patients who have attended during 6 months of the partial lockdown period (lockdown group, n=168).

A total of 489 patients with a history of T2DM, aged above 18 years, who have complete data in our patient record system were included in the study. Gender, age, biochemical parameters including serum haemoglobin A1c (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), creatinine (Cr), fasting triglyceride (FTG) and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels were collected from the medical records of the study group. The metabolic control changes were evaluated as differences of HbA1c, FPG, FTG, Cr and LDL-C

values during pre-lockdown and lockdown periods.

The study was approved by the Ethics Committee of Non-interventional Clinical Trials of Istanbul Medipol University (17/02/2022-145), and the data of patients' identity was not shared in the study in order to protect patient privacy.

### Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS version 28.0 software. The changes in HbA1c, LDL-C, FTG, FPG, Cr measurements during the lockdown were considered as dependent variables while the age, gender, research periods were independent variables. Descriptive analyses were expressed as numbers (n), percentages (%), mean, standard deviation (SD), median, and interquartile range (IQR). Normality was examined using the Shapiro–Wilk test. Chi Square Test were used to analyze the similarity of the distribution of age and gender values of the patients during pre-lockdown and during lockdown periods. The biochemical values before and during the lockdown were compared using the Mann Whitney U Test. The p-value  $\leq 0.05$  was considered significant. Due to the stricter quarantine policies were applied to people aged  $\geq 65$  years in Turkey and continuation of men's active business life, a stratified analysis based on age and gender was performed using the Mann Whitney U Test to evaluate the differences in between pre-lockdown and during-lockdown values.

### RESULTS

Demographic characteristics of the “pre-lockdown” (n=321) and the “during lockdown” (n=168) study groups are presented in Table 1. As it is seen from the table 64.5% of all patients enrolled in the study are males and 35.5% are females. The mean age of the patients is  $54.3 \pm 13.4$  (range=21 to 89) years.

**Table 1.** Demographic characteristics of the study groups

	Pre-lock-down n (%)	During lockdown n (%)	Total n (%)	p
Age				
<45	82 (25.5)	40 (23.8)	122 (24.9)	0.808
45-54	80 (24.9)	46 (27.4)	126 (25.8)	
55-64	83 (25.9)	47 (28.0)	130 (26.6)	
>64	76 (23.7)	35 (20.8)	111 (22.7)	
Gender				
Female	150 (46.7)	74 (44.0)	224 (35.5)	0.572
Male	171 (53.3)	94 (56.0)	265 (64.5)	
Total	321 (100)	168 (100)	489(100)	

There is no statistically significant difference between the age and gender distribution of the “pre-lockdown” and “during lockdown” groups (p=0.808 and p=0.572 respectively) and that means groups are similar in age and gender. Comparison of the biochemical parameters between pre-lockdown and during-lockdown groups are shown in Table 2. As it is seen from the table there are statistically significant differences between FPG levels and FTG levels of the groups (p=0.036 and p=0.013 respectively) while the differences between HbA1c, LDL cholesterol and creatinine levels are not significant.

In subgroup analysis, FPG and FTG median values in patients <65 years were significantly different between the groups (p = 0.045, p = 0.041 respectively) whereas the median values of these parameters for patients  $\geq 65$  years were not statistically significant (Table 3).

Subgroup analysis based on gender showed also significant difference in FPG and FTG levels for male patients (respectively, p = 0.046, p = 0.019). Whilst changes in biochemical parameters didn't reach statistical significance for females (Table 4).



**Table 2.** Biochemical values in pre-lockdown and during-lockdown groups

Biochemical variables	Tota		Pre-lockdown		During lockdown		P
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	
Hemoglobin A1c (%)	489	6.7 (5.8-8.1)	321	6.7 (5.8-8.1)	168	6.5 (5.7-8.2)	0.593
Fasting Glucose Level (mg/dL)	407	123.7 (103.6-168.7)	262	121.2 (100.8-161.0)	145	131.0 (108.6-175.6)	<b>0.036</b>
LDL Cholesterol (mg/dL)	367	111.0 (88.0-131.0)	239	109.0 (88.0-130.0)	128	112.0 (89.0-134.8)	0.699
Fasting Triglyceride Level (mg/dL)	346	157.0 (113.3-224.6)	223	148.5 (103.2-209.8)	123	170.6 (122.5-245.8)	<b>0.013</b>
Creatinine (mg/dL)	381	0.8 (0.7-1.0)	250	0.8 (0.7-1.0)	131	0.8 (0.7-0.9)	0.198

**Table 3.** Changes in biochemical parameters between study groups stratified by age (n=489)

Biochemical variables	Age	Total		Pre-lockdown (visit 0)		During lockdown (visit 1)		P
		n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	
Hemoglobin A1c (%).	<65	378	6.5 (5.6-8.1)	245	6.4 (5.7-8.1)	133	6.5 (5.6-8.2)	0.897
	≥ 65	111	7.2 (6.3-8.3)	76	7.3 (6.4-8.3)	35	7.2 (5.9-8.3)	0.232
Fasting Glucose Level (mg/dL)	<65	324	122.4 (101.1-172.7)	206	118.0 (98.7-164.2)	118	128.8 (107.8-177.2)	<b>0.045</b>
	≥ 65	83	131.6 (111.9-158.7)	56	129.4(111.2-157.4)	27	141.7 (112.2-168.5)	0.534
LDL Cholesterol (mg/dL)	<65	296	111.0 (91.3-131.0)	188	111.0(90.3-131.0)	108	112.0 (92.0-134.8)	0.920
	≥ 65	71	96.0 (74.0-133.0)	51	95.0 (74.0-120.0)	20	107.0 (73.0-134.8)	0.659
Fasting Triglyceride Level (mg/dL)	<65	284	163.8 (115.7-233.1)	179	155.1(102.7-227.0)	105	171.0 (129.0-258.2)	0.041
	≥ 65	62	136.3 (108.0-175.0)	44	132.1(109.4-164.5)	18	149.7 (101.3-208.2)	0.325
Creatinine	<65	300	0.8 (0.7-1.0)	194	0.8 (0.7-1.0)	106	0.8 (0.7-0.9)	0.625
	≥ 65	81	0.9 (0.7-1.2)	56	0.9 (0.7-1.2)	25	0.8 (0.6-1.0)	0.105

**Table 4.** Changes in biochemical parameters between study groups stratified by gender (n=489)

Biochemical variables	Gender	Total		Pre-lockdown (visit 0)		During lockdown (visit 1)		P
		n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	
Hemoglobin A1c (%).	Female	224	6.2 (5.5-7.5)	150	6.3 (5.7-7.5)	74	6.2 (5.4-7.4)	0.139
	Male	265	7.1 (6.1-8.5)	171	7.1 (6.1-8.6)	94	7.0 (6.2-8.5)	0.883
Fasting Glucose Level (mg/dL)	Female	184	114.4 (97.4-148.6)	122	114.9 (96.7-146.7)	62	112.9 (99.6-150.2)	0.522
	Male	223	134.3 (109.9-182.6)	140	129.1(105.2-184.5)	83	141.4 (119.1-181.0)	<b>0.046</b>
LDL Cholesterol (mg/dL)	Female	162	109.5 (90.8-135.0)	109	107.0 (90.5-131.0)	53	114.0 (92.6-136.5)	0.475
	Male	205	110.0 (83.0-130.0)	130	110.0 (82.0-130.0)	75	108.0 (88.0-133.0)	0.909
Fasting Triglyceride Level (mg/dL)	Female	151	146.1 (96.3-194.3)	100	142.7 (96.4-183.3)	51	147.6 (89.7-211.2)	0.472
	Male	195	165.6 (121.4-245.8)	123	153.3(115.2-237.4)	72	191.1(140.9-260.4)	<b>0.019</b>
Creatinine (mg/dL)	Female	175	0.7 (0.6-0.8)	115	0.7 (0.6-0.8)	60	0.7 (0.6-0.8)	0.375
	Male	206	0.9 (0.8-1.1)	135	0.9 (0.8-1.1)	71	0.9 (0.8-1.0)	0.314

## DISCUSSION

In this cross-sectional study we compared the biochemical values of a group of patients with T2DM who visited a hospital before lockdown with a group during lockdown. There were statistically significant differences of FPG and FTG levels between groups and both the FPG and FTG median values were higher in “during lockdown” group than “pre-lockdown group”. No statistically significant differences were found between groups for the values of HbA1c, LDL-C and Creatinine levels.

The significant increase in FPG levels observed in our study appears to be consistent with previous meta-analysis studies which have found a significant worsening of FPG levels.<sup>10,12</sup> There could be several reasons for this worsening. During the pandemic lockdown period, lifestyle changes, such as diet and physical activity, may play major role among these reasons. While we could not investigate how patients’ dietary habits and physical activity change, other studies have showed restriction in exercise duration and alternation of diet during the lockdown. For instance, adverse changes in dietary patterns were observed in studies in T2DM patients such as extended fried and unhealthy snacks consumption. Also, increased stress level and the fear of becoming ill during the pandemic may have provoked the eating attacks and food cravings of the patients. Generally, occasional consumption of sugary snacks may have caused temporary increases in FPG.<sup>5,16,17</sup> In addition, significant decreases were observed in physical activities in both individuals with and without chronic diseases, and this decrease particularly affected the people living in countries implemented lockdown policies such as Turkey.<sup>7</sup> It is also known that, COVID-19 pandemic related psychosocial factors, such as emotional and socio-economic instability, may have direct negative effects on glycemic control along with the negative impact on diet and physical activity.<sup>8,12</sup> Tanji et al. reported that glycemic control deteriorated in T2DM patients during the pandemic even in a country without a national lockdown which might correlate with increased stress level in regards of gl-

ycemic control.<sup>18</sup>

Although FPG values have differed significantly during lockdown, there was no significant change in HbA1c levels in our study similar to the findings of Wafa el al’s meta-analysis study. The lack of significant change in HbA1c levels, despite the deterioration in FPG levels can be explained by the possibility of patients’ continuity with appropriate medication methods.<sup>12</sup> Hence, although the possibility of an interruption in access to medications and insulin is generally mentioned, in some studies conducted from different countries including Turkey the majority of patients stated that there was no difficulty in accessing medications.<sup>19,20</sup> Also, as patients can spare more time for self-care and pay attention to disease control during the lockdown, this increase may not have been reflected in the HbA1c levels, which indicates long-term sugar control. Furthermore, diabetes patients were placed in high-risk group for COVID-19 infection and were warned by healthcare professionals about higher rates of mortality.<sup>11</sup>

However, the results of the systematic reviews by O’Mahoney et al and Eberle et al found an improvement in glycemic control in the type 1 diabetes patient, although there was short time worsening or no difference in the biochemical values of type 2 diabetes patients.<sup>11,21</sup> A study conducted on patients with T1DM reported an unforeseen improvement in glycemic control which may be related to an easier diabetes control perception and positive lifestyle changes.<sup>22</sup> A study that also determined the improvement in glycemic control parameters in T2DM patients during the pandemic lockdown period also stated that the observed increase in physical activity and possible positive lifestyle changes may cause this improvement.<sup>14</sup>

In our study, an increase in FTG level was found and no change in LDL level was found. Similarly, an increase in FTG was found in studies conducted in Turkey, and no change in LDL levels. This worsening may be similarly caused by changes in diet and physical activity.<sup>15,20</sup> When the

lipid control findings in systematic reviews are examined, the results differ from each other, both worsening and improvement in lipid parameters are reported. It is also reported that these findings are obtained from a small number of studies and this difference may be due to limited data availability.<sup>10,12</sup>

Subgroup analysis of our data indicated that pre-lockdown FPG and FTG levels of the patients <65 years were significantly different than the during lockdown group and no significant differences were found for the ≥65 years. Values of males also had significant differences. This finding may be concluded as result of lifestyle change since the majority of the active working group in Turkey are males between the ages of 18-65, and they may have been more affected by the lockdown due to restriction of outdoor.<sup>23</sup> According to a study while there was no significant change in daily eating habits of the patients aged 64 years and over, it was found that sugary foods and snacks intake have increased significantly.<sup>16</sup> These results may be another explanation of the change in biochemical parameters in the patients aged <65 years and males in our study. Besides, most of the women in Turkey are housewives and they spend more time at home and that may be the reason why, in our study there was no significant change in their biochemical levels.

In our study, more patients have admitted to our hospital during pre-lockdown period than during lockdown (n=321 and n=168 respectively). A rapid review to analyze the outpatient care utilization during the pandemic reported a major (55,5%) median decline similar to our study result.<sup>24</sup> This significant drop in attendance may have been due to the restrictions applied during the COVID-19. Already, some reviews have revealed the disruptions in the diagnosis, treatment and follow-up processes of chronic diseases during the pandemic period and the measures taken to eliminate them like telemedicine interventions.<sup>25,26</sup> Kshanti et al. also revealed that people with diabetes faced difficulties in regard of disease management for instance attending diabetes consultation, access to diabetes medica-

tion, monitoring blood glucose levels, controlling diet, and performing routine exercise.<sup>27</sup> As diabetes need to be followed up closely and continuously, the patients who could not access the healthcare due to COVID-19 precautions may have been affected more negatively.<sup>25,28</sup>

Our study has some limitations. First, this is a small-sized study conducted with data from unpaired patients admitted during study period in a private university hospital clinic therefore the findings cannot be generalized. Moreover, several important clinical parameters (e.g., duration of diabetes, medications, comorbidities, and body mass index) affecting HbA1c levels were not evaluated in the present study because of incomplete patient records. A detailed assessment of other relevant factors that might have influenced metabolic control, such as COVID-19 status, diet habits, physical activity, psychological concerns during lockdown, were also not investigated.

Regardless of these limitations, the study has produced meaningful findings. We conclude that lockdown because of COVID-19 negatively impacts metabolic control in people with T2DM. The worsening was more pronounced in the males and patients <65 years than in females and patients ≥ 65 years. A way to investigate the reasons for this result may be conducting a more detailed study focusing on risk factors for different gender and age groups. Present findings indicate that management strategies during lockdown periods should focus more on the younger population and males. One strategy of metabolic control during lockdown will be supporting diabetic patients to preserve a healthy lifestyle.

## CONCLUSION

COVID-19 lockdown period negatively impacts metabolic control in people with T2DM according to our study results. Although FPG significantly increased, this increase was not found in HbA1c levels. The worsening was more pronounced in the males and patients <65 years than in females and patients ≥ 65 years possibly because of major

changes in lifestyle. A way to investigate the reasons for this result may be conducting a more detailed study focusing on risk factors for different gender and age groups. These results could be guiding in identifying patients that need closer attention to maintain metabolic control in another possible lockdown or pandemic. One strategy of metabolic control during lockdown should be supporting diabetic patients to preserve a healthy lifestyle. In addition, ensuring the continuity of primary health services in extraordinary situations such as pandemics is important in terms of chronic disease management.

#### **Conflict of Interest**

The authors declare no conflict of interest.

#### **Ethical Approval**

The study was approved by the Ethics Committee of Non-interventional Clinical Trials of Istanbul Medipol University (17/02/2022-145).

#### **Funding**

This research received no external funding.

#### **Acknowledgements**

The authors thank Öykü Yalman and Şilan Güneş for their contributions.

Kaynaklar

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
2. Delen D, Eryarsoy E, Davazdahemami B. No Place Like Home: Cross-National Data Analysis of the Efficacy of Social Distancing During the COVID-19 Pandemic. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e19862. Published 2020 May 28. doi:10.2196/19862
3. Eurosurveillance Editorial Team. Updated rapid risk assessment from ECDC on the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK. *Euro Surveill*. 2020;25(10):pii=2003121. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2003121
4. Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):489-494. Published 2020 Apr 21. doi:10.3906/sag-2004-187
5. Bakaloudi DR, Jeyakumar DT, Jayawardena R, Chourdakis M. The impact of COVID-19 lockdown on snacking habits, fast-food and alcohol consumption: A systematic review of the evidence. *Clin Nutr*. 2022;41(12):3038-3045. doi:10.1016/j.clnu.2021.04.020
6. Bakaloudi DR, Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Chourdakis M. Impact of the first COVID-19 lockdown on body weight: A combined systematic review and a meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41(12):3046-3054. doi:10.1016/j.clnu.2021.04.015
7. Ng TKY, Kwok CKC, Ngan GYK, et al. Differential Effects of the COVID-19 Pandemic on Physical Activity Involvements and Exercise Habits in People With and Without Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *Arch Phys Med Rehabil*. 2022 Nov;103(11):2272]. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022;103(7):1448-1465.e6. doi:10.1016/j.apmr.2022.03.011
8. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60. doi:10.2337/dc19-S005
9. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033
10. Ojo O, Wang XH, Ojo OO, et al. The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1095. Published 2022 Jan 19. doi:10.3390/ijerph19031095
11. O'Mahoney LL, Highton PJ, Kudlek L, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on glycaemic control in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(9):1850-1860. doi:10.1111/dom.14771
12. Wafa IA, Pratama NR, Sofia NF, et al. Impact of COVID-19 Lockdown on the Metabolic Control Parameters in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2022;46(2):260-272. doi:10.4093/dmj.2021.0125
13. Fernández E, Cortazar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108348. doi:10.1016/j.diabres.2020.108348
14. Rastogi A, Hiteshi P, Bhansali A. Improved glycemic control amongst people with long-standing diabetes during COVID-19 lockdown: a prospective, observational, nested cohort study. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2020;40(4):476-481. doi:10.1007/s13410-020-00880-x
15. Karatas S, Yesim T, Beysel S. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(3):424-427. doi:10.1016/j.pcd.2021.01.003
16. Ruiz-Roso MB, Knott-Torcal C, Matilla-Escalante DC, et al. COVID-19 Lockdown and Changes of the Dietary Pattern and Physical Activity Habits in a Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2020;12(8):2327. Published 2020 Aug 4. doi:10.3390/nu12082327
17. Ghosh A, Arora B, Gupta R, Anoop S, Misra A. Effects of nationwide lockdown during COVID-19 epidemic on lifestyle and other medical issues of patients with type 2 diabetes in north India. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):917-920. doi:10.1016/j.dsx.2020.05.044
18. Tanji Y, Sawada S, Watanabe T, et al. Impact of COVID-19 pandemic on glycemic control among outpatients with type 2 diabetes in Japan: A hospital-based survey from a country without lockdown. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;176:108840. doi:10.1016/j.diabres.2021.108840
19. Mohseni M, Ahmadi S, Azami-Aghdash S, et al. Challenges of routine diabetes care during COVID-19 era: A systematic search and narrative review. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(6):918-922. doi:10.1016/j.pcd.2021.07.017
20. Seleak A, Gezer E, Altun E, et al. The impact of COVID-19 pandemic on glycemic control in patients with diabetes mellitus in Turkey: a multi-center study from Kocaeli. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(2):1461-1467. Published 2021 Aug 27. doi:10.1007/s40200-021-00888-y
21. Eberle C, Stichling S. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):95. Published 2021 Sep 7. doi:10.1186/s13098-021-00705-9
22. Potier L, Hansel B, Larger E, et al. Stay-at-Home Orders During the COVID-19 Pandemic, an Opportunity to Improve Glucose Control Through Behavioral Changes in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(3):839-843. doi:10.2337/dc20-2019
23. Turkish Statistical Institute. Labour Force Statistics. January 2021. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Labour-Force-Statistics-January-2021-37486&dil=2>. Published 10 March 2021. Accessed 30 December 2022.
24. Dupraz J, Le Pogam MA, Peytremann-Bridevaux I. Early impact of the COVID-19 pandemic on in-person outpatient care utilisation: a rapid review. *BMJ Open*. 2022;12(3):e056086. Published 2022 Mar 3. doi:10.1136/bmjopen-2021-056086
25. Fekadu G, Bekele F, Tolossa T, et al. Impact of COVID-19 pandemic on chronic diseases care follow-up and current perspectives in low resource settings: a narrative review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2021;13(3):86-93. Published 2021 Jun 15.
26. Kendzerska T, Zhu DT, Gershon AS, et al. The Effects of the Health System Response to the COVID-19 Pandemic on Chronic Disease Management: A Narrative Review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:575-584. Published 2021 Feb 15. doi:10.2147/RMHP.S293471
27. Kshanti IA, Epriliawati M, Mokoagow MI, Nasarudin J, Magfira N. The Impact of COVID-19 Lockdown on Diabetes Complication and Diabetes Management in People With Diabetes in Indonesia. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:21501327211044888. doi:10.1177/21501327211044888
28. Li J, Huang DQ, Zou B, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-1458. doi:10.1002/jmv.26424



## A Case of Community-Acquired Pneumococcal Meningitis Following Acute Sinusitis and Unsuccessful Former Antimicrobial Therapy

### Akut Sinüzit ve Başarısız Antimikrobiyal Tedavi Sonrası Gelişen Toplum Kökenli Pnömonokokal Menenjit Olgusu

Montaser M. Y. Amro<sup>1</sup>, Buket Baddal<sup>1</sup>, Kaya Suer<sup>2</sup>, Nurhak Demir<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medical Microbiology and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Near East University, Nicosia, Cyprus

<sup>2</sup> Faculty of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Near East University, Nicosia, Cyprus

<sup>3</sup> Department of Neurology, Near East University Hospital, Nicosia, Cyprus

ORCID ID: Montaser M. Y. Amro: <https://orcid.org/0000-0003-4109-654X>, Buket Baddal: <https://orcid.org/0000-0003-3319-2179>

Kaya Suer: <https://orcid.org/0000-0002-2565-3425>, Nurhak Demir: <https://orcid.org/0000-0002-7106-2247>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Buket Baddal, e-posta / e-mail: [buket.baddal@neu.edu.tr](mailto:buket.baddal@neu.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received : 08-04-2023

Kabul Tarihi / Accepted: 12-04-2023

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2023

Atf Gösterimi/How to Cite: Amro M.M.Y., Baddal B., Suer K., Demir N. A case of community-acquired pneumococcal meningitis following acute sinusitis and unsuccessful former antimicrobial therapy, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2023;7(1):75-80

#### Abstract

Rapid diagnosis and treatment are critical for patient recovery in bacterial meningitis. Delayed initiation of antibiotic therapy is associated with increased in-hospital mortality and an unfavorable outcome at discharge. We report a 31-year-old female patient presenting with a history of acute sinusitis and cefuroxime medication for 7 days. On the 7th day, the patient was admitted to the emergency department with nausea, vomiting, confusion, headache, tendency to sleep. On physical examination, the patient presented with unresponsiveness and weak neck stiffness as a sign of meningeal irritation. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed 13,446 leukocytes per mm<sup>3</sup> with 95% neutrophils and 5% lymphocytes. CSF biochemical analysis indicated low CSF glucose (<1 mg/dL glucose), elevated CSF protein (476 mg/dL total protein) and >2000,00 mg/L albumin. CSF RT-qPCR was positive for *Streptococcus pneumoniae*. The patient was immediately administered ceftriaxone and vancomycin, and recovered without any neurological sequelae. This study highlights the importance of patient follow-up, accurate prognosis and rapid laboratory testing in patients with failed sinusitis treatment.

Keywords *Streptococcus pneumoniae*, meningitis, sinusitis, treatment failure, rapid molecular diagnosis

#### Özet

Bakteriyel menenjitte hızlı tanı ve tedavi hastanın iyileşmesi için kritik öneme sahiptir. Antibiyotik tedavisine geç başlanması, hastane içi mortalitede artış ve taburcуда olumsuz bir sonuç ile ilişkilidir. Bu yazıda akut sinüzit öyküsü olan ve 7 gün sefuroksim tedavisi almış 31 yaşında kadın bir olgu sunuldu. Hasta 7. gününde bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı, baş ağrısı, uykuya eğilim şikayetleri ile acil servise başvurdu. Fiziki muayenede, meningeal iritasyon belirtisi olarak zayıf boyun sertliği gözlemlendi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde, %95 nötrofil ve %5 lenfosit olmak üzere 13,446/mm<sup>3</sup> lökosit görüldü. BOS biyokimyasal analizde, düşük BOS glikozu (<1 mg/dL glikoz), yüksek BOS proteini (476 mg/dL toplam protein) ve >2000,00 mg/L albümin saptandı. BOS RT-qPCR *Streptococcus pneumoniae* açısından pozitif olarak sonuçlandı. Seftriakson ve vankomisin tedavisi başlandı ve hasta herhangi bir nörolojik komplikasyon olmadan iyileşti. Bu çalışma tedavi edilemeyen akut sinüzit sonrası gelişen toplum kökenli pnömokokal menenjit vakasını rapor etmekte ve bu vakalarda hasta takibinin, doğru prognozun ve hızlı laboratuvar testlerinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler *Streptococcus pneumoniae*, menenjit, sinüzit, başarısız tedavi, hızlı moleküler tanı

## INTRODUCTION

Bacterial meningitis is an infection of the meninges, which is the protective membrane covering the brain and spinal cord, resulting in inflammation. This inflammation can impair brain function, necessitating immediate hospitalization<sup>1</sup>. Pneumococcal meningitis is a medical emergency. Rapid diagnosis and urgent antimicrobial therapy are critical for patient recovery. Delayed initiation of antibiotic therapy is often associated with increased in-hospital mortality and an unfavorable outcome at discharge.

*Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* are the most common causes of community-acquired bacterial meningitis, accounting for 70-75% of the cases. Invasive disease by these pathogens is preceded by nasopharyngeal colonization, after which the bacteria are able to pass the mucosal barrier, invade the bloodstream and eventually cross the blood-brain barrier to cause meningitis. In a subset of patients, the bacteria enter the central nervous system through infected mastoid or paranasal sinuses<sup>2</sup>. Age represents an important risk factor for the development of bacterial meningitis with neonates and older adults having the highest risk. One of the most important predictors of an unfavorable outcome in this disease is advanced age.

In developed countries, the estimated incidence of bacterial meningitis is 2.6-6.0 cases per 100,000 people per year, although it can be up to ten times higher in less developed countries. The mortality rate in high-income countries is approximately 20%, and neurological sequelae occur in almost half of the surviving patients<sup>3</sup>. Recurrent episodes of bacterial meningitis have been described in 5% of community-acquired bacterial meningitis cases, and have been associated with a relatively favorable prognosis. Several factors have been identified that predispose individuals to recurrent meningitis, such as cerebrospinal fluid (CSF) leakage, remote head injury, and an immunocompromised state<sup>4</sup>.

Meningitis is often not an isolated infection of the central

nervous system, and concomitant bacteremia, pneumonia, or endocarditis are frequently described. Several risk factors and predisposing conditions have been identified which increase susceptibility for bacterial meningitis. These risk factors include medical conditions resulting in immunodeficiency, host genetic factors or anatomical defects of the natural barriers of the central nervous system. In pneumococcal meningitis, increased susceptibility is observed in individuals with underlying conditions such as splenectomy or asplenic states and in children with cochlear implants. The use of immunosuppressive drugs, the presence of diabetes mellitus, a history of splenectomy, infection with human immunodeficiency virus (HIV) or alcoholism is described in 20% of adults with pneumococcal meningitis. In terms of anatomical defects, the disruption of the blood-brain barrier following trauma, surgery, congenital defects or ear and sinus infection can provide an entry for bacterial pathogens into the central nervous system, and therefore are considered as risk factors for meningitis<sup>5</sup>. Combination therapy with vancomycin and a third-generation cephalosporin (either ceftriaxone or cefotaxime) has emerged as the gold standard for antimicrobial therapy as the frequency of penicillin-resistant pneumococci has increased globally<sup>6</sup>.

Cerebrospinal fluid Gram-staining enables rapid inspection of the pathogenic bacterium. Bacterial antigen tests have low sensitivity, although they may be useful in individuals with symptoms of bacterial meningitis and negative CSF Gram-staining and culture. In the diagnosis of patients with negative CSF cultures, new molecular approaches for the identification of bacteria in the CSF by polymerase chain reaction (PCR) have emerged as a powerful diagnostic tool with high sensitivity and specificity.

Increased in-hospital mortality and a poor outcome at release are associated to delayed administration of antibiotic treatment for bacterial meningitis. The most prevalent causes of delay include the need for cranial imaging prior to diagnostic lumbar puncture and patient transfers to dif-

ferent hospitals. Therapy is recommended to start before the patient is referred for neuroimaging if imaging will be performed prior to lumbar puncture. Therapy is required to begin immediately following lumbar puncture in patients who have not undergone previous imaging and in whom disease progression is visible, as well as in all patients with turbid CSF, indicative of bacterial meningitis. CSF findings are critical in the differential diagnosis of patients with suspected meningitis.

In the current study, we report a 31-year-old woman presenting with pneumococcal meningitis and a history of acute sinusitis with treatment failure. Microbiological, biochemical and molecular investigation of patient's CSF confirmed the diagnosis of meningococcal meningitis. Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report.

### CASE PRESENTATION

A 31-year-old female patient presented to our emergency department with nausea, vomiting, confusion, headache, and a tendency to sleep. The patient had a medical history of sinusitis. She was administered cefuroxime as an outpatient at a different clinic for 9 days. On the 7th day, the patient condition started to deteriorate and was admitted to the emergency department with the above-mentioned symptoms. On physical examination, she presented with weak neck stiffness as a sign of meningeal irritation and difficulty in cooperation. Kernig's sign and Brudzinski's sign were negative. Patient's eyes were spontaneously closed. She was able to open her eyes in response to speech and could communicate with a few words. She performed one stage motor commands bilaterally. Pupils were reactive to light stimulus, eyes were in midline position. Plantar responses were flexor bilaterally. The patient was admitted to the intensive care unit. An immediate lumbar puncture was performed. The CSF had a cloudy appearance. The CSF sample was simultaneously analyzed for cell type, cell counting, biochemical characterization, bacterial culture, and Gram-staining as well as Qiasat-Dx Meningitis/En-

cephalitis RT-qPCR Panel using molecular methods. Laboratory investigation of the initial CSF analysis revealed an elevated leukocyte count of 13,446 leukocytes per mm<sup>3</sup> (normal 4–10 ×10<sup>3</sup> leukocytes per mm<sup>3</sup>) with 95% neutrophil and 5% lymphocytes, indicative of pleocytosis. CSF biochemical analysis indicated low CSF glucose (<1 mg/dL glucose), elevated CSF protein (476 mg/dL total protein) and >2000,00 mg/L albumin (Table 1).

Glucose level, mg\dl	<b>&lt;1 mg\dl</b> Normal range (40 - 70)
Total protein, mg\dl	<b>476 mg\dl</b> Normal range (15 - 45)
Albumin, mg\L	<b>&gt;2000,00 mg\L</b> Normal range (150,00 - 400,00)
Sodium, mmol\L	<b>138 mmol\L</b> Normal range (142 - 150)
Potassium, mmol\L	<b>2.8 mmol\L</b> Normal range (2,2 - 3,3)
Chloride, mmol\L	<b>118 mmol\L</b> Normal range (118 - 132)

All the serum electrolyte and blood glucose levels were normal. Patient CRP level was 2,02 mg/dL upon admission, which peaked up to 16,56 mg/dL post 2 days of diagnosis. An immediate Gram staining of the patient's CSF sample indicated Gram-positive diplococci and multiple polymorphonuclear leukocytes as shown in Figure 1.

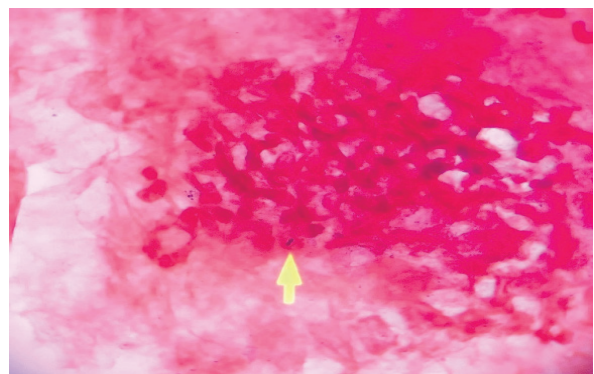


Figure 1. Gram stain of the patient's cerebrospinal fluid indicating the presence of *Streptococcus pneumoniae*, Gram-positive diplococci as shown by the arrow in direct microscopic examination (x100 magnification)



The RT-qPCR was positive for *Streptococcus pneumoniae* with a cycle threshold (Ct) value of 23.4 as demonstrated in Figure 2. Blood cultures of the CSF were performed. The initial blood culture was positive for *Streptococcus pneumoniae*.

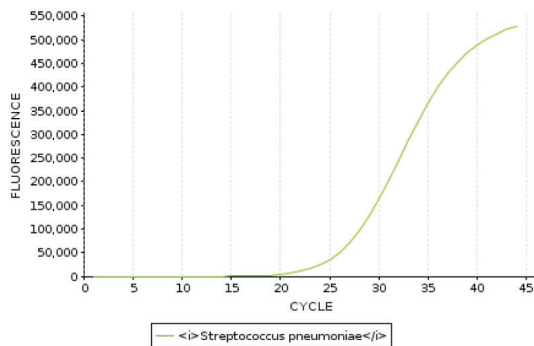


Figure 2. RT-qPCR amplification indicative of the presence of *Streptococcus pneumoniae* in patient CSF sample

The patient was consequently diagnosed with pneumococcal meningitis. Ceftriaxone was administered with 2x2 g intravenously on the first day and 2x1 g in the following days. Simultaneous intravenous vancomycin was added to the treatment as 2x1 g. Treatment with this combination was completed in 14 days. The patient was transferred and followed-up in the Infectious Diseases Service after two days of administration of antimicrobial therapy. The patient recovered without any neurological sequelae and was successfully discharged within two weeks. The patient received pneumococcal conjugate vaccine after full recovery.

## DISCUSSION

*Streptococcus pneumoniae* is the most common cause of acute bacterial meningitis in adults, and case-fatality rates for high-risk patients have been reported to be as high as 55% even in the presence of appropriate antimicrobial therapy<sup>7</sup>. Pneumococcal meningitis is in most cases secondary to a primary infection focus such as ears (30%), lungs (18%), sinuses (8%), while no primary infection focus was found in 42% of the cases<sup>8</sup>. The most common symptoms of *S. pneumoniae* meningitis include fever,

headache, and vomiting, accompanied by comma, neck rigidity, and positive Kernig's and Babinski signs.

The majority of patients with bacterial meningitis have a CSF total leukocyte count of greater than  $100 \times 10^6/L$ . A glucose level in the CSF lower than 40% of the serum glucose level shows an 80% sensitivity for the diagnosis of bacterial meningitis<sup>9</sup>. Adults rarely have bacterial meningitis with initially normal CSF, but children are more prone to experience this condition. The lumbar puncture is performed shortly after the onset of the initial clinical symptoms and may result in an initial normal sample, but other circumstances, such as concurrent use of antibiotics, may also be play a role in this phenomenon.

When contamination can be successfully ruled out, a positive CSF culture is the gold standard for the diagnosis of bacterial meningitis. Besides, a positive Gram stain can aid in diagnosis. Recent advancements in PCR-based technologies for the identification of bacterial meningitis provide a rapid alternative diagnostic method, particularly for cases in which CSF samples are culture-negative.

In the current study, we are presenting a case of pneumococcal meningitis in a 31-year-old female patient with an initial prognosis of acute sinusitis and unsuccessful former antimicrobial therapy, which resulted in delayed treatment with appropriate antibiotics. Such delay could have had a potentially fatal outcome. Typical findings of bacterial meningitis including low glucose levels, elevated protein levels, and  $>2000,00$  mg/L albumin were detected in patient CSF sample. Patient CRP levels were 2,02 mg/dL upon admission, which peaked up to 16,56 mg/dL post 2 days. Gram staining indicated Gram positive diplococci in CSF, and the RT-qPCR was positive for *S. pneumoniae* with a cycle threshold (Ct) value of 23.4. Third-generation cephalosporins are the choice of therapy for *S. pneumoniae* meningitis. The patient was immediately administered ceftriaxone and vancomycin. The patient recovered without any neurological sequelae and was successfully discharged

within two weeks.

In a study involving a patient with documented meningitis, Montassier and colleagues reported a 60-year-old woman presenting with fever and headache. Her medical history included an appendectomy and a hysterectomy. She was not taking any antibiotic therapy and was not vaccinated against pneumococcus. The night before patient visit to the hospital, she had a fever of 38.7°C, a frontal headache and neck pain. Laboratory investigations revealed an elevated serum leukocyte count of  $16.6$  (normal  $4-10$ )  $\times 10^6$  /L. The patient's CSF was clear and analysis showed a protein level of 0.39 g/L, a glucose level of 3.9 mmol/L (the serum glucose level was 6.1 mmol/L) and a leukocyte count of less than  $1 \times 10^6$  /L. A Gram stain of the patient's cerebrospinal fluid showed no microorganisms. Bacterial meningitis was diagnosed with a four-day delay after the initial clinical symptoms. The patient responded favorably to treatment with intravenous ceftriaxone. In a separate study, authors reported 20 cases of bacterial meningitis confirmed by blood culture while patients had initial negative culture of CSF, resulting in delayed antibiotic therapy<sup>10</sup>.

In a study aiming to define risk factors predisposing to community-acquired bacterial meningitis (CBM), 40 out of 201 cases (20%) of CBM were reported to have otitis media or acute and chronic sinusitis 1-5 weeks before the onset of meningitis<sup>11</sup>. Being a well-known risk factor bacterial meningitis, conditions such as sinusitis should be carefully treated and outpatients should be followed up to ensure the completion of antimicrobial therapy to prevent serious future complications.

### CONCLUSIONS

In patients with a failed former therapy for sinusitis or otitis media, bacterial meningitis is a serious complication which should always be considered by the clinicians. In such cases in which patients have received former suppressive therapy, molecular diagnostic methods represent a critical tool for the rapid detection of the causative agent

in CSF and initiation of appropriate antimicrobial therapy.

### Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

### Authorship Contributions

Concept: B.B, Design: B.B., K.S., Data Collection or Processing: B.B., M.M.Y.A., Analysis or Interpretation: B.B., M.M.Y.A., N.D., K.S., Literature Search: B.B., M.M.Y.A., Writing: B.B., M.M.Y.A, K.S., N.D.

### Ethical Approval

Due to the nature of this retrospective study and the preserved anonymity of the patient, a waiver of ethics committee approval was obtained from Near East University. All methods were carried out in accordance with the guidelines and regulations of Declaration of Helsinki.

### Funding

This study received no financial support.

### Informed Consent

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report.

### Acknowledgments

We thank Near East University Hospital Emergency Department staff for the collection of patient demographic data.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

#### References

1. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, et al. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:557–591.
2. van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;2:1–20.
3. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasaanmoentalib ES, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: A prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2016;16:339–347.
4. van Kassel MN, van Haeringen KJ, Brouwer MC, et al. Community-acquired group B streptococcal meningitis in adults. *J. Infect.* 2020;80:255–260.
5. Lundbo LF, Benfield T. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis. *Infect. Dis.* 2017;49:433–444.
6. Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J. Infect.* 2016;73:18–27.
7. Auburtin M, Porcher R, Bruneel F, et al. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *AJRCCM.* 2002;165:713–717.
8. Østergaard, C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect. Dis.* 2005;5: 1–11.
9. Montassier, E, Trewick D, Batard E, et al. *Streptococcus pneumoniae* meningitis in an adult with normal cerebrospinal fluid. *CMAJ.* 2011;183:1618–1620.
10. Fuglsang-Damgaard D, Pedersen G, Schönheyder HC. Positive blood cultures and diagnosis of bacterial meningitis in cases with negative culture of cerebrospinal fluid. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008;40:229–233.
11. Lesnakova A, Holeckova K, Kolenova A, et al. Bacterial meningitis after sinusitis and otitis media: ear, nose, throat infections are still the commonest risk factors for the community acquired meningitis. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2007;28:14–15.