

# Anatolian Clinic *Journal of Medical Sciences* **Anadolu Kliniği** *Tıp Bilimleri Dergisi*





# TIP DALLARINDAKİ GELİŞMELERİN TARİHİ

EDİTÖRLER

HAKAN ERTİN, AHMET SALDUZ  
ZEYNEB İREM YÜKSEL SALDUZ

Tıp, saf bilimden ziyade, bilim ile sanatın birleşmesiyle oluşan bir disiplindir. Pozitif bilimlerin çoğu alanını tanımlamayı amaçlarken, tıp bilimsel metod ve prensipleri insanlığın yararına kullanılan bir maharete dönüştürür. Bir başka deyişle, tıp başlı başına bir şifa verme sanatıdır.

Hekimlik mesleğini bütün bu öğeleri ile hakkını vererek yapabilme, yaşadığımız anı idrak edebilme, geçmişte yapılan hataları tekrarlamama ve bir ölçüde ileriye öngörebilme söz konusu olduğunda tıp tarihine vakıf olmanın önemi inkar edilemez. Mesleğinin teknik yönleri kadar tarihini de öğrenmek için çaba gösterenler başarıya ulaşma yolunda bir adım önde olacaklardır. Herakleitos'un yüzyıllar öncesinden ifade ettiği '*Değişmeyen tek şey değişimin kendisidir*' sözü uyarınca bilginin de dönüşüp değiştiği, zaman içinde evrildiği aşikardır. Bir bilimi oluşturan teoriler, keşifler, yenilikler insanlığın binlerce yılda oluşturduğu bilgi birikiminin ürünüdür. Günümüz tıbbı da geçmişten bu yana basamak basamak çıkılan bir merdiven gibi, gerçeğe ulaşan yoldaki tüm bilgi ve tecrübelerin sentezidir. Yarının bilimine ise bugünden aktardığımız bilgi ve tecrübelerimiz temel olacaktır.

Alanında ehil, değerli bilim insanı hocalarımızın katkılarıyla ortaya çıkan ve tıp dallarının tarihini hekim gözüyle anlatmayı hedefleyen bu kitabın tıbbı, hekimliğe ve sağlığa ilgi duyan tüm okurlar için bir kaynak eser olmasını umuyoruz.

BETİM KİTAPLIĞI

Anatolian Clinic  
Journal of Medical Sciences  
**Anadolu Kliniği**  
*Tıp Bilimleri Dergisi*

**Anatolian Clinic**

The Journal of Medical Sciences

**Mayıs 2025; Cilt 30, Sayı 2**

May 2025; Volume 30, Issue 2

Mayıs 2025; Cilt 30, Sayı 2  
May 2025; Volume 30, Issue 2

**Sahibi / Owner**

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı adına / on Behalf of  
the Hayat Foundation for Health and Social Services  
Ahmet Özdemir, Dr.

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor**

Hasan Demirhan, Prof. Dr.

**Başeditör / Editor-in-Chief**

Sedat Akbaş, Prof. Dr.

**Türkçe & İngilizce Dil Editörleri / Language Editors**

Damla Nihan Yıldız  
Esen Çalım

**Tasarım Uygulama / Design**

Ahmet Yumbul

**Baskı-Cilt / Printing-Binding**

Pınarbaş Matbaa Ltd. Şti.  
☎0212 544 5877

**İletişim / Contact**

Küçükmuğendis Sk. 7 Fatih/İstanbul  
☎0212 588 2545 ☎0212 697 30 30  
✉dergipark.org.tr/tr/pub/anoloklin  
✉anoloklinigi@gmail.com

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Uluslararası hakemli bir dergidir. Yılda üç kez (Ocak, Mayıs, Eylül aylarında) basılı ve elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Gönderilen ve yayımlanan içeriğin tüm sorumluluğu içeriğin yazar(lar)ına aittir. © Yayın hakları yayıncıya aittir. Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences is an international peer-reviewed journal, published triannually (in January, May, September) both in print and electronically.

Publication languages are Turkish and English. All responsibility for the submitted and published content rests solely with the author(s). Authors transfer all copyrights to the Journal. Published content can be cited provided that appropriate reference is given.

Derginin eski (1933-1954) adı / Previously (1933-1954) named: Anadolu Kliniği

Derginin kısa adı / Abbreviated: Anadolu Klin / Anatol Clin

**Yer aldığı indeksler / Indexed by**

TR Dizin (TR Index), Türkiye Citation Index, Google Scholar, The Index Copernicus International World of Journals, EBSCO, TürkMedline Pleksus, SCILIT, Scientific World Index, AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate, ScopeMed, OAJI, MIAR

**Değerli Yazar ve Okurlarımız,**

Bilimsel bilgi, insanlığın ortak mirasıdır; kuşaklar boyunca inşa edilen, sabırla geliştirilen ve sorgulayıcı bir zihinle sürekli yenilenen bir yapı taşına benzer. Her bir çalışma, bu mirasa yapılan mütevazı ama anlamlı bir katkıdır. Merakla atılan her adım, bilinmeyene doğru uzanan bir köprüdür; bu köprünün sağlamlığı ise yalnızca bilimsel yönetime olan sadakatle değil, aynı zamanda etik ilkelerle uyumlu bir duruşla mümkündür.

Bilimsel üretkenliğin hızla arttığı çağımızda, niceliğin ötesinde niteliği önceleyen, araştırmada özgünlüğü ve dürüstlüğü temel alan bir yayıncılık anlayışı büyük önem taşımaktadır. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi olarak bizler, bu sorumluluğun bilincinde olarak; bilimsel çalışmalara ev sahipliği yapmaktan, araştırmacıların emeklerini görünür kılmaktan ve bilimsel etiği yayın politikamızın merkezine koymaktan onur duyuyoruz.

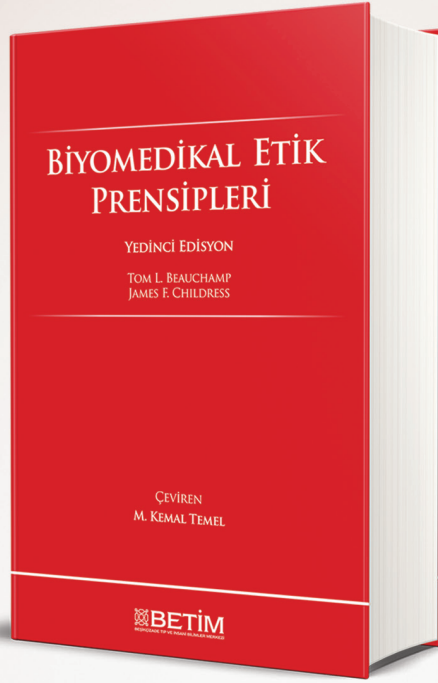
*Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, siz değerli okuyucularımıza 15 araştırma makalesi ve 2 derlemeden oluşan yeni sayımızı sunmanın gururunu yaşamaktadır. Her sayımızda yer verdiğimiz araştırmaların, yalnızca akademik bir katkı değil; aynı zamanda sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesine, toplumsal farkındalığın artmasına ve geleceğin bilimsel zeminlerinin şekillenmesine katkı sağladığını biliyoruz. Bu yolda emeği geçen tüm araştırmacılarımıza, değerlendirme süreçlerinde titizlikle görev yapan hakemlerimize ve yayın sürecini özveriyle yürüten kurulumuzun değerli üyelerine içten teşekkürlerimizi sunarız.

Bilimin ışığını birlikte taşımaya devam etmek dileğiyle...

Saygılarımızla,

**Prof. Dr. Sedat Akbaş**





# BIYOMEDİKAL ETİK PRENSİPLERİ

YEDİNCİ EDİSYON

TOM L. BEAUCHAMP - JAMES F. CHILDRESS

ÇEVİREN  
M. KEMAL TEMEL

Amerikan filozoflar Tom L. Beauchamp ve James F. Childress tarafından yazılmış olan ve birçok ülkede benimsenen ana akım tıp etiği paradigmasının temelini oluşturan Biyomedikal Etik Prensipleri, Türkiye’de de klinik uygulama ve araştırmalarda, tıp eğitimi, etiği ve hukukunda esas alınan başlıca ilkelerin kaynağıdır. Bu kitap, İngilizce temel eserin yedinci edisyonu ve ilk Türkçe baskısıdır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı mensubu Uzm. M. Kemal Temel tarafından tercüme edilmiş ve üç yıllık kursuz bir çalışma sonucunda basılmıştır. Başta tıp ve insani bilimler olmak üzere, Türkiye’de bilimsel gelişim ve üretime adanmış bir kurum olan, Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı bünyesindeki Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM, bu tercümeyi Türk akademisyen ve okurların istifadelerine iftiharla sunar.

BETİM KİTAPLIĞI

# İÇİNDEKİLER/CONTENTS

## ORİJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- 162** **CCL11 rs16969415 and CCR3 rs4987053 gene variants and endometrial cancer risk**  
*CCL11 rs16969415 ve CCR3 rs4987053 gen varyantları ve endometrium kanseri riski*  
Emine Yagci, Muhammed Olgen, Gamze Zengin, Cansu Ozbayer, Tufan Oge, Hulyam Kurt
- 170** **İlköğretim öğrencilerinde görme problemlerinin belirlenmesi**  
*Evaluation of vision problems in primary school students*  
Suzan Tek Ayaz, Mehmet Canleblebici, Nezih Yalçın, Mehmet Korkmaz, Adem Yıldırım
- 178** **İstanbul park, bahçe ve korularında bulunan Mavi Atlas Sediri ağacı polenlerinin (Cedrus Atlantica Glauca) alerjenitesinin mevsimsel allerjik rinitli hastalardaki önemi**  
*The importance of allergenicity of Blue Atlas Cedar Wood polens (Cedrus Atlantica Glauca) in patients with seasonal allergic rhinitis, which are also in İstanbul park, garden and groves*  
Özlem Yılmaz, Aslı Gelincik, Bahaüddin Çolakoğlu, Derya Ünal, Semra Demir, Suna Büyüköztürk
- 185** **Evaluation of varicella zoster virus IgM, IgG and avidity results used in the diagnosis of varicella zoster virus**  
*Varisella zoster virüs tanısında kullanılan varisella zoster virüs IgM, IgG ve avidite sonuçlarının değerlendirilmesi*  
Emel Caliskan
- 191** **Pelvik organ prolapsusu olan kadınlarda semptomatik rahatsızlık düzeyi ile temporomandibular ekleme ait parametrelerin ilişkisinin incelenmesi**  
*Examination of the relationship between symptomatic discomfort level and temporomandibular joint parameters in women with pelvic organ prolapse*  
Duygu Şahin Altaç, Nebahat Uzunay, Doruk Cevdi Katlan, Türkan Akbayrak
- 197** **Relationship between deep vein thrombosis and serial chest computerized tomography severity scores in COVID-19 patients**  
*COVID-19 hastalarında derin ven trombozu ile seri toraks bilgisayarlı tomografi şiddet skorları arasındaki ilişkisi*  
Burcu Akman, Ahmet Turan Kaya, Mustafa Capraz, Mustafa Cihangiroğlu
- 211** **Medicide in the Gaza Strip: A oneyear anatomy of systematic attacks on healthcare services**  
*Gazze Şeridi'nde medicide: Sağlık hizmetlerine yönelik sistematik saldırıların bir yıllık anatomisi*  
Melih Çamcı, Ömer Faruk Turan, Muhammed Fatih Baran, Muhammed Şafi Alpaslan, Şeyma Yüstra Soğanda
- 221** **Long-term impact of COVID-19 restrictions on physical activity and social interactions in young adults**  
*Genç yetişkinlerde COVID-19 kısıtlamalarının fiziksel aktivite ve sosyal etkileşimler üzerindeki uzun dönem etkisi*  
Nahide Oztoprak, Muberra Tanriverdi, Gokhan Can Torpu
- 231** **Phenotypic and molecular determination of biofilm formation and antibiotic resistance of coagulase negative staphylococci isolated from food samples of animal origin in Turkey**  
*Türkiye'de hayvansal kaynaklı gıda örneklerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokokların biyofilm oluşturmaları ve antibiyotik dirençliliklerinin fenotipik ve moleküler olarak belirlenmesi*  
Meryem Burcu Kulahci, Ebru Beyzi, Sumru Citak

- 241** **Determination of self-care agency and affecting factors in patients undergoing cardiac surgery**  
*Kalp ameliyatı geçiren hastaların öz bakım gücü ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi*  
Zümrüt Balaban, Gizem Kubat Bakır
- 253** **COVID-19 patients' attitudes and associated factors related to convalescent plasma donation**  
*COVID-19 tanısı almış hastaların immün plazma bağışına yönelik görüşleri ve etkileyen faktörler*  
Nurdan Yalcin Atar, Semra Aciksoz, Zulfiye Unal
- 262** **Dil farklılıklarının ChatGPT-3.5, Copilot ve Gemini'nin pediatrik oftalmoloji ve şaşılık çoktan seçmeli sorulardaki etkinliğinin değerlendirilmesi**  
*Evaluation of language differences on the effectiveness of ChatGPT-3.5, Copilot and Gemini in pediatric ophthalmology and strabismus multiple choice questions*  
Eyüpcan Şensoy, Melike Şensoy, Mehmet Çıtırık
- 268** **Protection of adolescent girls from sexually transmitted diseases: Results of awareness training**  
*Adölesan kızların cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunması: Farkındalık eğitimi sonuçları*  
Semsî Nur Karabela, Beliz Yekeler Kahraman, Nesibe Simsekoglu
- 278** **LuminaURO: A comprehensive Artificial Intelligence Driven Assistant for enhancing urological diagnostics and patient care**  
*LuminaURO: Ürolojik tanı ve hasta bakımını geliştirmek için kapsamlı bir Yapay Zeka Destekli Asistan*  
Tuncay Soylu, Ibrahim Topcu, Muhammet Ihsan Karaman, Esra Melis Tuzcu, Abdullah Harun Kinik, Mustafa Sacit Guneren, Zeynep Salman, Perihan Demir, Beyzanur Kac
- 295** **Glutathione S-transferase gene polymorphism, total antioxidant status, and blood pressure changes in androgenic alopecia**  
*Androjenik alopeside glutatyon S-transferaz gen polimorfizmi, total antioksidan kapasite ve kan basıncı değişiklikleri*  
Abdusselam Sekerci, Gokhan Bagci, Hande Kucuk Kurtulgan, Ferhan Candan

## **DERLEME / REVIEW**

- 302** **Alzheimer hastalığındaki nöropsikiyatrik semptomların yönetiminde güncel gelişmeler: Sistematik derleme**  
*Current developments in the management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's Disease: A systematic review*  
Doğancan Sönmez, Çiçek Hocaoglu
- 317** **Antibiyotik maruziyetinin diyabet, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığının patogeneziindeki rolü**  
*Sena Uslu, Melike Doğru, Ümran Öztürk, Merve Urumdaş, Muhammet Bera Balkan, Mıhrıban Bozdemir, İlker İnanc Balkan*

## EDİTÖRLER KURULU / BOARD OF EDITORS

### Onursal Kurucu Editör / Honorary Founder Editor

**Hakan Ertin, Prof. Dr.** (1962-2021)  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Başeditör / Editor-in-Chief

**Sedat Akbaş, Prof. Dr.**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Editörler / Editors

**Abd Rashid Abd Rahman, Prof. Dr.**  
Malaysia

**Abdulsamer Kaadan, Prof. Dr.**  
Weber State University, Department of History of Medicine,  
Ogden, UT-USA

**Ahmet Mahmut Tekin, MD, PhD Candidate**  
University Hospital UZ Brussel, Brussels Health Campus,  
Department of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, Brussel,  
Belgium

**Ahmet Salduz, Prof. Dr.**  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve  
Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Ahmet Selim Özkan, Prof. Dr.**  
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

**Aynur Görmez, Prof. Dr.**  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Cumali Karatoprak, Prof. Dr.**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Ebuzer Aydın, Prof. Dr.**  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar  
Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Enes Özkan, Doç. Dr.**  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş  
ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Erkan Kılınç, Doç. Dr.**  
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji  
Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

**Fahri Ovalı, Prof. Dr.**  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Hafeez Rahman, Prof. Dr.**  
Peshawar Medical College, Faculty of Health Sciences,  
Department of Ophthalmology, Peshawar, Khyber Pakhtunkhwa,  
Pakistan

**Handan Ankaralı, Prof. Dr.**  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve  
Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**H. Volkan Kara, Doç. Dr.**  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İlker İnanç Balkan, Prof. Dr.**  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

**Iwang Yusuf, Assist. Prof. Dr.**  
Sultan Agung Islamic University, Faculty of Medicine,  
Department of Medical Biology and Immunology, Semarang,  
Central Java, Indonesia

**Kurtuluş Açıkkanı, Doç. Dr.**  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

**Magid Kagimu, Prof. Dr.**  
Makerere University College of Health Sciences, Mulago  
Hospital, Department of Medicine, Kampala, Uganda

**Mahmoud Abu Kholdun, Prof. Dr.**  
Bangladesh

**Mahmut Gümüş, Prof. Dr.**  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Mehmet Ak, Prof. Dr.**  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

**Mehmet Koç, Prof. Dr.**  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon  
Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

## Editörler / Editors

**Muhammed Fatih Şimşekoğlu, Dr. Öğr. Üyesi**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Muhammad Iqbal Khan, Prof. Dr.**

Pakistan

**Musa Mohd Nordin, Dato' Dr., Prof.**

KPJ Healthcare University College, KPJ Damansara Specialist  
Hospital, Department of Paediatrics, Petaling Jaya, Selangor,  
Malaysia

**Mustafa Duran, Prof. Dr.**

S.B.Ü. Ankara S.U.A.M, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Mustafa Kanat, Prof. Dr.**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Nusret Akpolat, Prof. Dr.**

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Malatya,  
Türkiye

**Riyadh M. Abu-Sulaiman, Assist. Prof. Dr., MD, FASE, FESC.**

King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, College  
of Medicine - King Abdulaziz Cardiac Center, Department of  
Pediatric Cardiology, Riyadh, Saudi Arabia

**Sharif Kaf al-Ghazal, Dr.**

UK

**Serpil Yazgan Akpolat, Prof. Dr.**

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Malatya, Türkiye

**Seyit Ankaralı, Prof. Dr.**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

**Zekeriya Tosun, Prof. Dr.**

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi  
Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

## Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

**Esen Çalım**

Türk Dili ve Edebiyatı,  
İstanbul, Türkiye

**Damla Nihan Yıldız**

İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü,  
Felsefe Bölümü, İstanbul, Türkiye

## YAYIN KURULU / ADVISORY BOARD

**İbrahim Yıldırım, Prof. Dr.**

Plastik Cerrahi AD, Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

**İlker İnanç Balkan, Prof. Dr.**

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi,  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul

**Mustafa Duran, Prof. Dr.**

Kardiyoloji AD, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

**Mehmet Koç, Prof. Dr.**

Konya İl Sağlık Müdürü, Radyasyon Onkolojisi AD, Necmettin  
Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

**Mehmet Okka, Prof. Dr.**

Göz Hastalıkları AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi, Konya

**Nusret Akpolat, Prof. Dr.**

Patoloji AD, İnönü Üniversitesi, Malatya

**Şükrü Öksüz, Prof. Dr.**

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

**Ahmet Elbay, Prof. Dr.**

Göz Hastalıkları AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

**Aynur Görmez, Prof. Dr.**

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Davut Akduman, Prof. Dr.**

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Lokman Hekim Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Ankara

**Hasan Demirhan, Prof. Dr.**

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Medipol Mega Üniversite  
Hastanesi, İstanbul

**Mustafa Doğan, Prof. Dr.**

Göz Hastalıkları AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Afyon

**Muhittin Çalım, Dr. Öğr. Üyesi**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi,  
İstanbul

**Zeyneb İrem Yüksel Salduz, Dr. Öğr. Üyesi**

Aile Hekimliği AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul



## DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

**Abdul Rashid Abdul Rahman, Prof. Dr.,**

Internal Medicine, Medical Director, An Nur Specialist Hospital, in Bandar Baru Bangi, Selangor, Malaysia

**Abu Kholdun Al Mahmood, Prof. Dr.,**

Department of Biochemistry, Ibn Sina Medical College, Dhaka, Bangladesh

**Ali İhsan Taşçı, Prof. Dr.,**

Üroloji Kliniği, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**Burçak Kayhan, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

**Bülent Özaltay, Uzm. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul (Emekli)

**Bülent Zülfikar, Prof. Dr.,**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Bünyamin Şahin, Prof. Dr.,**

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

**Cansel Özmen, Doç. Dr.,**

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

**Ebuzer Aydın, Prof. Dr.,**

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**E. Elif Vatanoğlu-Lutz, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul

**Elisabeth S.-Thiessen, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Lipid Kliniği ve Lipid Aferezi, Berlin Tıp Üniversitesi, Almanya

**Erol Ayaz, Prof. Dr.**

Parazitoloji AD, Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

**Ertan Kervancıoğlu, Prof. Dr.,**

Tıbbi Genetik AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa İstanbul

**Ethem Güneren, Prof. Dr.,**

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

**Fahri Ovalı, Prof. Dr.,**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Hasan Hüseyin Kozak, Prof. Dr.,**

Nöroloji AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

**İlhan Geçit, Prof. Dr.,**

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

**İhsan Boyacı, Dr. Öğr. Üyesi,**

İç Hastalıkları, Vatan Kliniği, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**İnci Kara, Prof. Dr.,**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya

**Kudret Doğru, Prof. Dr.,**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Kurtuluş Açıksarı, Doç. Dr.,**

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**M. İhsan Karaman, Prof. Dr.,**

Üroloji, Medistate Kavacak Hastanesi, İstanbul Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, İstanbul

**M. Sait Keleş, Prof. Dr.,**

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum

**Mehmet Ak, Prof. Dr.,**

Psikiyatri AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

**Mehmet Akif Somdaş, Prof. Dr.,**

Kulak, Burun Boğaz Hastalıkları AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Mehmet Küçüköner, Prof. Dr.,**

Tıbbi Onkoloji BD, Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

**Mehmet Tuğrul İnanc, Prof. Dr.,**

Kardiyoloji AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Mehmet Yıldırım, Prof. Dr.,**

Fizyoloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

**Meral Akdoğan Kayhan, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

**Metin Kaplan, Prof. Dr.,**

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

**Moaath Musa Al-Smadi, Prof. Dr.,**

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Ürdün Üniversitesi, Ürdün

**Mohammad Iqbal Khan, MD, Prof. Dr.,**

General Surgery in Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan

**Muhammet Ali Kayıkçı, Prof. Dr.,**

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Murad Atmaca, Prof. Dr.,**

Psikiyatri AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

## DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

**Mustafa Samastı, Prof. Dr.,**

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul (EMEKLİ)

**M. Yasin Selçuk, Dr. Öğr. Üyesi,**

Aile Hekimliği AD, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

**Münire Gündoğan, Prof. Dr.,**

Radyoloji AD, Dalhousie Üniversitesi, IWK Sağlık Merkezi, Kanada; Pediatrik Radyoloji Konsültanı, BAE

**Nesrin Çobanoğlu, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara

**Nida Taşçılar, Prof. Dr.,**

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**Nil Sarı, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Nuran Yıldırım, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

**Orhan Alimoğlu, Prof. Dr.,**

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Ömer Faruk Akça, Prof. Dr.,**

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

**Osman Günay, Prof. Dr.,**

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Osman Hayran, Prof. Dr.,**

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**Perihan Torun, Doç. Dr.,**

Halk Sağlığı AD, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

**Polat Durukan, Prof. Dr.,**

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Rahmi Özdemir, Doç. Dr.,**

Çocuk Kardiyolojisi AB, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya

**Ramesh Daggubati, Prof. Dr.,**

Kardiyoloji Bölümü, Winthrop Üniversite Hastanesi, New York, ABD

**Recep Öztürk, Prof. Dr.,**

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**Sani Namık Murat, Prof. Dr.,**

Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

**Serdar Çolakoğlu, Prof. Dr.,**

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Seyfullah Oktay Arslan, Prof. Dr.,**

Farmakoloji AD, Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

**Sezai Yılmaz, Prof. Dr.,**

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

**Sinan Canan, Prof. Dr.,**

Fizyoloji AD, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

**Şengül Cangür, Prof. Dr.,**

Biyoistatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Talat Mesud Yelbuz, Prof. Dr.,**

Çocuk Kardiyolojisi AD, King Abdülaziz Kalp Merkezi, Riyad, Suudi Arabistan

**Temel Tombul, Prof. Dr.,**

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Tevfik Sabuncu, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa

**Vahdet Görmez, Prof. Dr.,**

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Vural Kavuncu, Prof. Dr.,**

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Tıp Fakültesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya

**Yalçın Büyük, Prof. Dr.,**

Tıp Bilimleri, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa İstanbul

**Yasser El Sayed, Prof. Dr.,**

Anne-Çocuk Sağlığı Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Tıp Fakültesi, Stanford Üniversitesi, Kaliforniya, ABD

**Yıldız Değirmenci, Prof. Dr.,**

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Zafer Özmen, Prof. Dr.,**

Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

# CCL11 rs16969415 and CCR3 rs4987053 gene variants and endometrial cancer risk

CCL11 rs16969415 ve CCR3 rs4987053 gen varyantları ve endometrium kanseri riski

## Abstract

**Aim:** Endometrial cancer is the sixth most frequent malignancy in women worldwide. Chemokines are tiny cytokines that are produced to enable different cell types to migrate in different directions. They are crucial for a number of physiological functions, including immunological responses, wound healing, and the development of cancer. Our study aimed to determine the association between CCL11 rs16969415 and CCR3 gene rs4987053 variants and the risk of endometrial cancer.

**Methods:** Ninety healthy controls and ninety endometrial cancer patients participated in this case-control research. Blood samples were used to obtain genomic DNA, and the Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method was used to determine genotypes.

**Results:** The CCL11 gene rs16969415 and the CCR3 gene rs4987053 genotype distributions and allele frequencies were found to differ substantially between the patient and control groups (respectively  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ).

**Conclusions:** As a conclusion, the CCL11 rs16969415 and CCR3 rs4987053 variations were determined to be closely associated with endometrial cancer risk.

**Keywords:** Chemokine; cytokines; endometrial cancer

## Öz

**Amaç:** Endometrium kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen altıncı malignitedir. Kemokinler, hücrelerin farklı yönlerde göç etmesine neden olmak için üretilen küçük sitokinlerdir. İmmünolojik tepkiler, yara iyileşmesi ve kanser gelişimi gibi fizyolojik işlevler için çok önemlidirler. Çalışmamızın amacı CCL11 rs16969415 ve CCR3 geni rs4987053 varyantları ile endometrial kanser riski arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

**Yöntemler:** Bu vaka-kontrol araştırmasına doksan sağlıklı kontrol ve doksan endometrial kanser hastası katılmıştır. Genomik DNA elde etmek için kan örnekleri kullanılmış ve genotipleri belirlemek için Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanılmıştır.

**Bulgular:** CCL11 geni rs16969415 ve CCR3 geni rs4987053 genotip dağılımları ve alel frekanslarının hasta ve kontrol grupları arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği bulunmuştur (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak CCL11 rs16969415 ve CCR3 rs4987053 varyasyonlarının endometrium kanseri riski ile yakın ilişkili olduğu belirlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Endometrium kanseri; kemokin; sitokinler

Emine Yagci<sup>1</sup>, Muhammed Olgen<sup>2</sup>, Gamze Zengin<sup>1</sup>, Cansu Ozbayer<sup>1</sup>, Tufan Oge<sup>3</sup>, Hulyam Kurt<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Biology, Medical Faculty, Kutahya Health Sciences University

<sup>2</sup> Undergraduate Student, Medical Faculty, Eskisehir Osmangazi University

<sup>3</sup> Department of Gynecology, Medical Faculty, Eskisehir Osmangazi University

<sup>4</sup> Department of Medical Biology, Medical Faculty, Eskisehir Osmangazi University

Received/Geliş : 09.12.2024

Accepted/Kabul: 10.03.2025

DOI: 10.21673/anadoluklin.1598648

Corresponding author/Yazışma yazarı

Emine Yagci

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,  
Kütahya, Türkiye  
E-mail: emine.yagci@ksbu.edu.tr

## ORCID

Emine Yagci: 0000-0003-2179-1318  
Muhammed Olgen: 0009-0006-6292-0904  
Gamze Zengin: 0000-0002-5215-6088  
Cansu Ozbayer: 0000-0002-1120-1874  
Hulyam Kurt: 0000-0003-2433-9925

## INTRODUCTION

The sixth most prevalent malignancy in women is endometrial cancer (1, 2). Its incidence and mortality are increasing and are expected to continue with the increasing prevalence of endometrial cancer risk factors (3). The usual age of diagnosis for endometrial cancer in women is 61 years old, and the risk is roughly 3% (4). More than 90% of uterine cancers are adenocarcinomas. The main risk factors for endometrial adenocarcinoma are excess exogenous and endogenous estrogen (5).

Having a first-degree relative with endometrial cancer doubles a woman's risk of developing the disease, even in the absence of a specific genetic variant, and a significant portion of this familial risk can be explained by common single nucleotide polymorphisms (6, 7).

Chemokines are chemotactic cytokines that control immune cell movement and act as indicators to draw immune cells into tissues. Their interactions with the extracellular matrix (ECM) are particularly important in controlling the directed migration (chemotaxis) of cells (8). They are crucial to many physiological processes, including the development of cancer, immunological responses, and wound healing (9). Chemokines are key players in controlling immune cell migration, which is necessary for the development of an efficient antitumor immune response. However, they also have an impact on the development and attraction of immune cells that support the emergence of a pro-tumorigenic environment (10).

Immune cells, tissue-resident cells, and cancer cells that express a diverse range of chemokine ligands and receptors all influence the process of carcinogenesis. In tumor cells, chemokines control stem cell-like characteristics, proliferation, and invasiveness; on stromal cells, they control neurogenesis, neoangiogenesis, and fibrogenesis (10).

In chemokines, ligands with C-C motifs are called CCL. The CCL chemokine family includes *CCL5*, *CCL24*, *CCL26*, and *CCL11*. The human Eotaxin (*CCL11*) gene contains three exons, spanning approximately 8 kb and is located on chromosome 17q21. The rs16969415 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) is located in the promoter region of the *CCL11* gene at

position -426, where a C/T exchange occurs between the pyrimidic bases (11, 12). *CCL11* rs16969415 variant is upstream transcript variant/regulatory region variant.

*CCR3* is a receptor for several chemokines, including *MCP-2*, *RANTES*, and eotaxin (*CCL11*), and is expressed predominantly on basophils, eosinophils, and T helper 2 (Th2) lymphocytes.

The gene encoding the chemokine receptor *CCR3* is located on chromosome 3p21.3. The rs4987053 polymorphism is a synonymous SNP located in exon 3 and amino acid position 17 (Y17Y) of the *CCR3* gene (13).

In line with the information given, the purpose of our investigation was to determine the association between endometrial risk and the genetic variations *CCL11* rs16969415 and *CCR3* rs4987053.

## MATERIAL AND METHODS

### Study population

Ninety-nine healthy controls and ninety patients with endometrial cancer who applied to the Department of Gynecology at the Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine in Eskişehir, Turkey, were included in this case-control research. All patients and control people provided informed consent in accordance with our protocol, which has been validated. This study was approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University (date: 20.06.2023, decision no: 2023/13). We implemented the study in accordance with the Helsinki Declaration's ethical guidelines. The patient and control groups were homogeneous Turkish population as ethnicity.

### Inclusion criteria

Inclusion criteria for selecting individuals with endometrial cancer: 30-75 years old women, diagnosed with endometrial cancer, individuals who accept to volunteer in the study with their own consent will be included.

Inclusion criteria for control individuals: 30-75 years old women, individuals who do not have another chronic disease and who accept to volunteer in the study with their own consent will be included.

Since endometrial cancer is a pathology seen only in women, the control group consists of only female individuals in the controls in order to match in terms of gender.

### Exclusion criteria

Individuals without endometrial cancer for the patient group and individuals with another chronic disease for the control group will not be included in the study. Individuals with previous treatment and surgery for patient group were not included in the study. In addition, pediatric populations and individuals who do not consent to participate in the study will not be included in the study.

### DNA isolation and quantification

Following the kit's instructions, genomic DNA isolation kit (New England Biolabs) was carried out from drawn blood samples using the Monarch® Genomic DNA Purification Kit (New England Biolabs). Briefly, 10 µl of Proteinase K, 3 µl of RNase A, and 100 µl of Blood Lysis Buffer were added to 100 µl of whole blood. Incubation was carried out at 56°C for 5 min. 400 µl of gDNA Binding Buffer was added to the sample. The lysate/binding buffer mixture was transferred to the gDNA Purification Column and centrifuged (1,000 x g for 3 min followed by 12,000 x g for 1 min). The flow-through was discarded. The column was transferred to a new collection tube, and 500 µl of gDNA Wash Buffer was added. It was immediately centrifuged at maximum speed (>12,000 x g) for 1 min, and the flow-through was decanted. The column was placed back into the collection tube. Add 500 µl of gDNA Wash Buffer, capped and centrifuged for 1 min at maximum speed (>12,000 x g), then discard the collection tube. Place the gDNA Purification Column in a DNase-free 1.5 ml microcentrifuge tube. Add 50 µl of pre-warmed gDNA Elution Buffer, capped and incubated for 1 min at room temperature. Centrifuge for 1 min at maximum speed (>12,000 x g) to elute the gDNA.

Using a NanoDrop (Allsheng, Nano300, Microspectrophotometer) spectrophotometer, the quantity and purity of DNA samples were assessed. In order to perform genotype analyses, a large amount of PCR amplicon is needed. For this, the template genomic DNA must be of high purity. Therefore, the ratio of

absorbance values measured by the NanoDrop at 260 and 280 nm wavelengths (A260/A280) was required to be between 1.7 and 2.0. Ratio values in this range indicate the lowest protein contamination. After the measurement, the samples were diluted with elution solution so that the DNA stock concentration would be 50 ng/µL.

### Genotyping

The *CCL11* rs16969415 and *CCR3* rs4987053 variants were analyzed by PCR-RFLP. The sequence of primers utilized in the amplification of all of the variants is shown in table (Table 1).

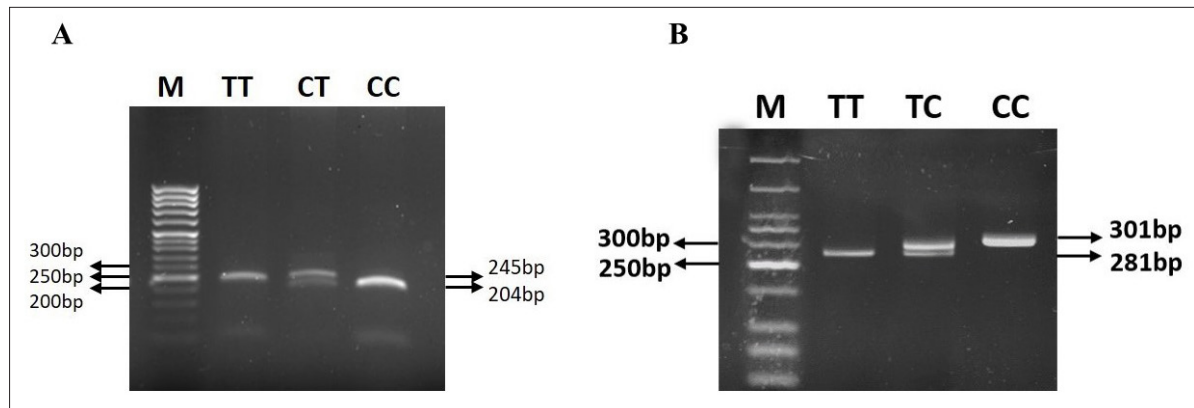
The PCR reactions were performed following the protocol, and all amplification reactions were performed on a thermal Cyclor (Thermo Scientific, VeritiPro Thermal Cyclor). The PCR mix was equipped in a total reaction volume of 20 µl, consisting of 4 µl master mix (Solis Biodyne, FIREPol Master Mix Ready to Load, 12.5 mM MgCl<sub>2</sub>), 0.5 µl Reverse and 0.5 µl Forward primer, 14 µl distilled water, and 1 µl genomic DNA. The amplification protocol included initial denaturation at 95°C for the 3 minute, followed by 30 cycles of denaturation at 95°C for 30 seconds, annealing at the 54-66°C for 30 seconds and an extension at 72°C for a further 60 seconds with a final extension 72°C for 5 minutes, cooling to 4 °C for all variants. Annealing temperatures were 55.5°C for *CCL11* rs16969415 and 54.8°C for *CCR3* rs4987053.

Amplification products were digested with appropriate restriction endonucleases (*TaqI* for *CCL11* rs16969415 variants, *NlaIII* for *CCR3* rs4987053 variant) and analyzed using 3% agarose gel electrophoresis (Invitrogen, UltraPure™ Agarose, Carlsbad CA, 10X TBE Buffer, ABT). The yields were viewed using a (Bio-Rad, ChemiDoc MP Imaging System) and electrophoresis on a 3 percent agarose gel stained with RedSafe™ nucleic acid staining solution (Intron Biotechnology Inc., Seoul, Korea) (Figure 1).

### Statistical analysis

The percentage of categorical data was calculated (percent). The examination of the constructed cross tables included Pearson Chi-Square analyses. The analysis was conducted using Statistical Package for the Social Sciences software for Windows, version 27.0 (SPSS





**Figure 1.** A. RFLP-PCR product gel electrophoresis on 3% agarose gel to identify the genotypes of *CCL11* rs16969415 (*TaqI*). CC: 204 + 41 bp, CT: 245 + 204 + 41 bp, TT: 245 bp, M: marker. B. RFLP-PCR product gel electrophoresis on 3% agarose gel to identify the *CCR3* rs4987053 genotypes (*NlaIII*). CC: 301 bp, TT: 281 + 20 bp, TC: 301 + 281 + 20 bp, M: marker. (The 20 bp fragment is not visible on the 3% agarose gel).

Inc., Chicago, IL, USA) *p* values of less than 0.05 were considered substantial in all of the analyzes. To determine whether the observed genotype frequencies were consistent with the Hardy-Weinberg equilibrium, the formulation created by Michael H. Court (2005-2008) was used in the Excel program. Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95%CI) were calculated with the online medcalc program ([https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)).

Power analysis was performed to determine the sample to be included in the study. Confidence intervals for the examined gene were selected as 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19 and 0.20, and the number of patients was found to be between 86-94 individuals. When calculated based on these measurements, 80% power was obtained for 90 individuals in the group and 180 individuals in total. Statistical power was calculated using the PASS11 package.

## RESULTS

The primary outputs of our study are the determination of genotypes of the variants examined for each individual based on imaging results. Alleles are determined based on genotype data, and with these data, allele and genotype distributions are obtained in patient and control individuals. As a result of statistical analyses, the relationship between these alleles and genotypes and disease risk is determined. These data are also secondary outputs of our study.

## Genotype findings

### *rs16969415* variant of *CCL11* gene

An analysis of the *CCL11* rs16969415 variant genotype frequencies revealed a statistically significant distinction between the endometrial cancer and control groups ( $p < 0.001$ ). Furthermore, a significant variation in allele frequencies was found between the endometrial cancer and control groups ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

A statistically significant difference was determined between the endometrial cancer and control groups in the genotype distributions in the homozygous and recessive models ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

### *rs4987053* variant of *CCR3* gene

Following an investigation of the genotype frequencies and allele frequencies of the *CCR3* rs4987053 variant, a difference of statistical significance was found between the endometrial cancer and control groups ( $p < 0.05$ ) (Table 2).

It was found that a statistically significant difference between the endometrial cancer and control groups in the genotype distributions in the homozygous, heterozygous, and dominant models ( $p < 0.05$ ) (Table 2).

## DISCUSSION

The development of multiple chronic inflammatory illnesses, such as asthma, rhinitis, sinusitis, nasal pol-



**Table 1.** Forward and reverse primer pairs designed for PCR.

| Gene         | SNP        | Forward (5'-3') primer sequence | Reverse (5'-3') primer sequence |
|--------------|------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <i>CCL11</i> | rs16969415 | GACCACCATGTGAACACAGG            | GCTAGTAGGAGGGACTTGGT            |
| <i>CCR3</i>  | rs4987053  | CTTGGTACCACATCCTACCA            | TGAGAGGAGCTTACACATGC            |

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

**Table 2.** Genotype and allele frequencies of *CCL11* rs16969415, *CCR3* rs4987053 polymorphisms in the endometrial Cancer and Control group.

| SNP<br>rs16969415            | Allele        |                        | Statistic<br>P | OR<br>(95 % CI)         | Genotype |                           |    | Statistic<br>P | HWE   |
|------------------------------|---------------|------------------------|----------------|-------------------------|----------|---------------------------|----|----------------|-------|
|                              | C<br>n(%)     | T<br>n(%)              |                |                         | CC       | CT                        | TT |                |       |
| Control                      | 143<br>(79.4) | 37<br>(20.6)           | <0.001         | 0.231<br>(0.145-0.368)  | 53       | 37                        | 0  | <0.001         | 0.014 |
| Endometrial                  | 85            | 95                     |                |                         | 0        | 85                        | 5  |                | 0.000 |
| Cancer                       | (47.2)        | (52.8)                 |                |                         |          |                           |    |                |       |
| OR (95 % CI) (Risk allele T) |               |                        |                |                         |          |                           |    |                |       |
| Heterozygous<br>TT vs CT     |               | Homozygous<br>TT vs CC |                | Dominant<br>TT vs CC+CT |          | Recessive<br>CT +TT vs CC |    |                |       |
| 0.207<br>(0.011-3.844)       |               | 0.000<br>(0.000-0.047) |                | 0.085<br>(0.004-1.576)  |          | 0.003<br>(0.000-0.064)    |    |                |       |
| p=0.290                      |               | p<0.001                |                | p=0.098                 |          | p<0.001                   |    |                |       |
|                              |               |                        |                |                         |          |                           |    |                |       |
| SNP<br>rs4987053             | Allele        |                        | Statistic<br>P | OR<br>(95 % CI)         | Genotype |                           |    | Statistic<br>P | HWE   |
|                              | T<br>n(%)     | C<br>n(%)              |                |                         | TT       | TC                        | CC |                |       |
| Control                      | 154<br>(85.6) | 26<br>(14.4)           | 0.016          | 0.521<br>(0.305-0.892)  | 65       | 24                        | 1  | 0.003          | 0.454 |
| Endometrial                  | 136           | 44                     |                |                         | 59       | 18                        | 13 |                | 0.000 |
| Cancer                       | (75.6)        | (24.4)                 |                |                         |          |                           |    |                |       |
| OR (95 % CI) (Risk allele C) |               |                        |                |                         |          |                           |    |                |       |
| Heterozygous<br>CC vs TC     |               | Homozygous<br>CC vs TT |                | Dominant<br>CC vs TC+TT |          | Recessive<br>CC+TC vs TT  |    |                |       |
| 0.057<br>(0.006-0.482)       |               | 0.069<br>(0.008-0.550) |                | 0.066<br>(0.008-0.520)  |          | 0.732<br>(0.388-1.379)    |    |                |       |
| p=0.008                      |               | p=0.011                |                | p=0.009                 |          | p=0.334                   |    |                |       |

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, HWE: Hardy-Weinberg equilibrium

p<0.05 values were considered statistically significant.

yposis, ulcerative colitis, and various gastrointestinal disorders, has been linked to *CCL11*. Also, overexpression of *CCL11* has been associated with coronary artery disease and inflammatory bowel syndrome. Furthermore, numerous facets (including cell migration, cell proliferation, angiogenesis, and survival) of the development of ovarian tumors have been linked to *CCL11* (14).

As a result of the literature review, no study was found associating endometrial cancer with *CCL11* gene rs16969415 polymorphism. Variants of the *CCL11* gene has been found to be frequently associated with pulmonary diseases such as asthma and respiratory complications in the literature (12, 15). It is believed that immunological alterations

and deregulation of the inflammatory response are crucial to the pathophysiology of schizophrenia. Since it has been suggested that chemokines are involved in brain development, chemokines and schizophrenia have been studied extensively. Research has revealed a connection between *CCL11* and neurogenesis as well as synaptic plasticity. Furthermore, it has been noted that individuals with schizophrenia have changed *CCL11* levels (11).

In the study where 4 promoter SNPs of *CCL11* (rs17809012, rs16969415, rs4795896 and rs17735961) were linked with schizophrenia, the genotype frequency of *CCL11* rs4795896 showed a significant association with schizophrenia in the recessive model and the log-additive model. The allele frequency of rs4795896

also found a substantial association with schizophrenia. In both the dominant model and the log-additive model, the genotype distributions of rs16969415 demonstrated a substantial difference between individuals with schizophrenia and those without persecutory delusions. Furthermore, an examination of allele frequency found a noteworthy correlation between auditory hallucinations and rs16969415. In both the dominant model and the log-additive model, the genotype distribution of rs16969415 was linked to symptoms of auditory hallucinations and concentration impairment. When combined, these findings imply that in schizophrenia patients, *CCL11* rs16969415 is linked to auditory hallucinations, attention problems, and persecutory delusions (11).

Chemokines have been linked to the pathophysiology of glucose intolerance, type 2 diabetes, and obesity, as well as the development of chronic inflammation in adipose tissue, according to recent studies. Furthermore, across several ethnic groups, it has been discovered that some SNPs in chemokine genes are linked to obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, and complications from diabetes. The rs16969415 SNP in *CCL11* was linked to type 2 diabetes's age of onset, duration, and HbA1c levels in a case-control study that examined the relationship between SNPs in chemokine genes and the disease. These findings imply that type 2 diabetes and obesity are linked to variations in the chemokine gene (16).

Another study conducted in 2025 evaluated the relationship between inflammatory gene variants and prostate cancer. As a result of the study, it was determined that the genotype distributions and allele frequencies of the *CCR3* gene rs4987053 and *COX-2* gene rs689466 variants differed significantly between the groups. In addition, a significant difference was found in the genotype distributions of the *NOD1* gene rs5743336 variant between the non-cancerous and prostate cancer groups. However, no significant relationship was determined between the rs16969415, rs1801157, rs2228014, rs2066847, rs4986791 variants and prostate cancer risk (17).

In our study, a substantial association was determined between the *CCL11* gene rs16969415 variant and the risk of endometrial cancer. There is a statistically substantial difference between the endometrial

cancer and control groups in terms of both genotype and allele frequencies. The T allele for the *CCL11* rs16969415 polymorphism appears to be a risk factor for endometrial cancer.

There are several studies examining the relationship between the *CCR3* rs4987053 variant and inflammatory diseases. There is a study investigating the relationship between *CCR3* gene polymorphisms and diseases such as asthma and Kawasaki disease (13, 17). Additionally, the *CCR3* rs4987053 polymorphism has been identified to be associated with poorer survival among women with serous ovarian cancer (18). As stated in these studies, there are studies that associate the *CCR3* rs4987053 polymorphism with various diseases and ovarian cancer. However, our study is the first to examine the relationship between endometrial cancer and the *CCR3* rs4987053 polymorphism.

There have been reports of elevated proinflammatory cytokine and chemokine levels in Kawasaki disease (KD). The control of cytokines and chemokines may be impacted by genetic variation in these genes and their receptors. In the *CCR5-CCR2-CCR3* gene cluster, four of the eight SNPs under investigation revealed a strong correlation with KD vulnerability. Within the *CCR5-CCR2-CCR3* gene cluster, two haplotypes seem to be linked with an increased risk of KD, while one haplotype appears to be protective (18).

The study conducted at the Mayo Clinic between 1999 and 2006 analyzed germline DNA SNPs in invasive epithelial ovarian cancer patients. The results showed borderline significance in the inflammatory pathway, and SNPs in *CCR3*, *IL1B*, *IL18*, *CCL2*, and *ALOX5*, which were associated with survival, were identified as contributing to disease risk. The comprehensive review provided evidence that hereditary differences may play a role in ovarian cancer patients, particularly genes involved in angiogenesis and inflammation pathways (19).

In our study, a substantial relationship was revealed between the *CCR3* rs4987053 polymorphism and the risk of endometrial cancer. A statistically significant difference was found between the patient and control groups in terms of both genotype and allele frequencies. The C allele for the *CCR3* rs4987053 polymorphism appears to be a risk factor for endometrial cancer.

### Limitations of the Study

Our study is a hospital-based case-control study. Although power analysis was used to determine the sample, the relationships between SNPs and pathologies can be determined more clearly with a larger sample size. In this sense, the relationship between the gene variants we examined and endometrial cancer can be understood more clearly with studies that include larger cohorts.

### CONCLUSION

With metastases occurring in the great majority of cases, cancer is more of a systemic illness. Since the majority of existing treatments aim to eradicate or inhibit tumor cells, the efficacy of current therapies is insufficient, as nonmalignant cells in the tumor microenvironment (TME) play a major role in the successful formation of metastases. In addition to encouraging leukocyte migration to specific areas and regulating host immunological responses and other physiological processes, chemokines and their receptors are also hypothesized to be involved in the formation, progression, and metastasis of tumors. Tumor-associated macrophages in the TME are regulated by chemokines, which in turn stimulate tumor invasion and metastasis through chemokine-associated signaling pathways (20).

Findings from biomarker-based studies may reveal molecular elements that may form the basis of targeted treatment of endometrial cancer, thus enabling both early diagnosis and subsequent targeted treatment of endometrial cancer. Chemokines, whose relationship with cancer and metastatic processes has been identified, can be potential markers and targets for this purpose.

### Acknowledgements

We express our gratitude to the volunteers who participated in the study.

### Conflict of interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. This research was funded by the Research Foundation of TÜBİTAK, grant number 1919B012214687.

### REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
2. Mäenpää J. Epidemiology, risk factors, and prevention for endometrial cancer. *Manag of Endometrial Cancer*. 2020;61-7.
3. Shi J, Kraft P, Rosner BA, et al. Risk prediction models for endometrial cancer: development and validation in an international consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2023;115(5):552-9.
4. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399(10333):1412-28.
5. Paleari L, Pesce S, Rutigliani M, et al. New Insights into Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1496.
6. Bafligil C, Thompson DJ, Lophatananon A, et al. Association between genetic polymorphisms and endometrial cancer risk: a systematic review. *J Med Genet*. 2020;57(9):591-600.
7. O'Mara TA, Crosbie EJ. Polygenic risk score opportunities for early detection and prevention strategies in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2020;123(7):1045-6.
8. Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(4):237-53.
9. Jia SN, Han YB, Yang R, Yang ZC. Chemokines in colon cancer progression. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt 3):400-7.
10. Ozga AJ, Chow MT, Luster AD. Chemokines and the immune response to cancer. *Immunity*. 2021;54(5):859-74.
11. Kang WS, Kim YJ, Park HJ, Kim SK, Paik JW, Kim JW. Association of CCL11 promoter polymorphisms with schizophrenia in a Korean population. *Gene*. 2018;656:80-5.
12. Raby BA, Van Steen K, Lazarus R, Celedón JC, Silverman EK, Weiss ST. Eotaxin polymorphisms and serum total IgE levels in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):298-305.
13. Fukunaga K, Asano K, Mao XQ, et al. Genetic polymorphisms of CC chemokine receptor 3 in Japanese and British asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;17(1):59-63.
14. Nolen BM, Lokshin AE. Targeting CCL11 in the treatment of ovarian cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(2):157-67.
15. Corrêa LHFC. Polymorphisms in CCL5 and CCL11 genes associated with respiratory complications in chil-

- dren with sickle cell anemia. *Repos*. 2013.
16. Kochetova OV, Avzaletdinova DS, Morugova TV, Mustafina OE. Chemokine gene polymorphisms association with increased risk of type 2 diabetes mellitus in Tatar ethnic group, Russia. *Mol Biol Rep*. 2019;46(1):887-96.
  17. Yagci E, Kurt H, Ozen A, Ozbayer C, Colak E. Inflammatory Gene Variants and Protein Levels: An Important Predictor of Prostate Cancer Development. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2025.
  18. Breunis WB, Biezeveld MH, Geissler J, et al. Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2007;150(1):83-90.
  19. Goode EL, Maurer MJ, Sellers TA, et al. Inherited determinants of ovarian cancer survival. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):995-1007.
  20. Qin R, Ren W, Ya G, et al. Role of chemokines in the crosstalk between tumor and tumor-associated macrophages. *Clin Exp Med*. 2023;23(5):1359-73.

# İlköğretim öğrencilerinde görme problemlerinin belirlenmesi

## Evaluation of vision problems in primary school students

### Öz

**Amaç:** Bu çalışma ilköğretim birinci ve ikinci sınıf öğrencilerinde görme problemlerinin prevalansını belirlemek amacıyla yapıldı.

**Yöntemler:** Tanımlayıcı kesitsel tipteki çalışmaya 508 ilköğretim öğrencisi dâhil edildi. Veriler, kişisel veri toplama formu ve görme muayenesi klinik notlarının kaydedildiği görme tarama formu ile toplandı. Şaşılık muayenesi örtme ve açma testi ile uzak ve yakında ölçüm yapılarak değerlendirildi. Renkli görme testi için ise Ishihara renk körlüğü test kitabı kullanıldı. Görme testi için Snellen eşeli kullanıldı. Refraksiyon ölçümleri Oto Ref/Keratometre ARK-1 yapıldı. Görme seviyesi herhangi bir gözde 1.0 altında olduğunda ve otorefraktometre değerleri ile görme arasında uyumsuzluk izlenildiğinde sikloplejinli dilatasyon sonrası ölçümler tekrarlandı. Tanımlayıcı istatistiksel araçlar ile nominal değerler için ki-kare testi kullanıldı.

**Bulgular:** Tarama sonrası çocukların %15,6'sında refraksiyon kusuru tespit edildi. Refraksiyon kusurları incelendiğinde sadece myopi %15,8, hipermetropi %10,7 ve astigmatizma ise %8,2 oranında idi. Şaşılık oranı % 2,3, amblyopi oranı %1,77, uzakta göz kısarak bakma oranı %9,4 iken yakında ise bu oran %12,0 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Görme problemlerinin erken dönemde tanınması için kritik olan çocukluk çağında görme taramalarının yapılması, potansiyel görme bozukluklarının erken tespitine, hızlı ve uygun müdahaleye olanak sağlayabilir. Görme bozukluklarını daha iyi duruma getirmeye yönelik mevcut politikaların gözden geçirilmesi ve görme taramalarındaki işlerliğin önündeki engellerin belirlenmesi önerilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Amliyopi; çocuk; görme taraması; miyopi; şaşılık

### Abstract

**Aim:** This study was conducted to determine the prevalence of vision problems among first and second-grade primary school students.

**Methods:** A descriptive cross-sectional study involving 508 primary school students was conducted. Data were collected using a personal data collection form and a vision screening form where clinical notes of visual examinations were recorded. Strabismus examination was evaluated by measuring both distance and near deviation using the cover-uncover test. The Ishihara color vision test book was utilised for color vision testing. Snellen charts were used for visual acuity testing. Refraction measurements were obtained using the Auto Ref/Keratometer ARK-1. In cases where visual acuity was below 1.0 in either eye or inconsistencies were observed between auto-refractometer readings and visual acuity, measurements were repeated after cycloplegic dilation. Descriptive statistical tools and the chi-square test were utilised for nominal data analysis.

**Results:** Following the screening, refractive errors were detected in 15.6% of the children. When examining refractive errors individually, myopia was found in 15.8%, hyperopia in 10.7%, and astigmatism in 8.2% of cases. The prevalence of strabismus was 2.3%, amblyopia was 1.77%, and squinting at distance was 9.4%, while at near it was calculated as 12.0%.

**Conclusion:** Conducting vision screenings during childhood, which is critical for the early detection of visual problems, can facilitate the early identification of potential visual disorders and prompt and appropriate intervention. It is recommended to review existing policies aimed at improving visual impairments and identifying barriers to the effectiveness of vision screenings.

**Keywords:** Amblyopia; child; myopia; strabismus; vision screening

Suzan Tek Ayaz<sup>1</sup>, Mehmet Canblebici<sup>2</sup>, Nezi̇h Yalçın<sup>3</sup>, Mehmet Korkmaz<sup>4</sup>, Adem Yıldırım<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Yozgat Bozok Üniversitesi, Akdağmadeni Sağlık Yüksekokulu, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD

<sup>2</sup> Kayseri Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

<sup>3</sup> Yozgat, Akdağmadeni Belediyesi Başkanlığı, Akdağmadeni Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

<sup>4</sup> Yozgat Bozok Üniversitesi, Akdağmadeni Sağlık Yüksekokulu, Halk Sağlığı Hemşireliği AD

<sup>5</sup> Yozgat, Akdağmadeni Belediyesi, Proje Birimi

Geliş/Received : 20.04.2024

Kabul/Accepted: 11.11.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1471326

**Yazışma yazarı/Corresponding author**

**Suzan Tek Ayaz**

Yozgat Bozok Üniversitesi, Akdağmadeni Sağlık Yüksekokulu, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Yozgat, Türkiye. E-posta: suzan.tek@yobu.edu.tr

### ORCID

Suzan Tek Ayaz: 0000-0002-4969-9348  
Mehmet Canblebici: 0000-0002-6554-8021  
Nezi̇h Yalçın: 0009-0004-9613-1802  
Mehmet Korkmaz: 0000-0003-0241-2466  
Adem Yıldırım: 0009-0009-2051-6753

## GİRİŞ

Çocukluk çağındaki görme bozukluğu, çocuğun gelişiminin tüm yönlerini, sosyal beklentileri ve yaşam boyu fırsatları etkileyerek ileride olacağı yetişkin bireyi şekillendirmektedir (1). Bu nedenle görme problemlerinin erken teşhisi ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Mevcut bilgilere göre görme problemlerinin prevalansı, kentsel veya kırsal ikamet yerine, ülkelerin gelişmişlik düzeyine ve sağlık sistemindeki önleme stratejilerine göre farklılık göstermektedir (2). Uluslararası tahminlere göre 90 milyon çocuk ve ergenin görme kaybıyla yaşadığı, bunların iki milyonunun kör olduğu ve körlük vakalarının yarısının önlenebilir olduğu öngörülmektedir (3). Büyük çoğunluğunu okul tabanlı çalışmaların oluşturduğu sonuçlara göre ülkemizde, çocukluk çağı körlüklerinin %69,6'sının önlenebilir olduğu, kırma kusurlarının yaklaşık %10 olduğu, ambliyopi sıklığının %1 ile %3 arasında değiştiği bildirilmektedir (4-6). Ambliyopi, görme gelişimi esnasında gözlerden birinde veya ikisinde belirgin görsel yoksunluk ya da anormal binküler etkileşimi sonucu ortaya çıkabilen, görme keskinliğinin belirgin olarak azaldığı ve uygun tedaviyle geri dönüşü olabilen bir durumdur (6).

Çalışmalarda vurgulanan önemli noktalardan biri, görme problemlerindeki ilerlemenin geç fark edilmesidir (2,7,8). Ülkemizde farklı nedenlerden dolayı çocukların rutin göz muayenesi yapılamamaktadır. Bu durum tanı koymada geç kalınmasına, tedaviye geç başlanmasına, geç başlanan tedavilerin ise başarısının istenilen düzeyde olmamasına yol açmaktadır (6,8-10). Bu nedenle görme problemlerinin erken tanısı son derece önemlidir. Erken tanıda sık kullanılan uygulamalardan biri görme taramalarıdır (11). Görme taramaları çocukluk çağının her aşamasında önemli olmasına karşın 10 yaş altı bireyler için ayrı bir önem taşımaktadır (12). Tüm görme sistemi fonksiyonları için farklı olmakla birlikte ambliyopi gibi görme problemleri için tedaviye cevap alınabilen kritik dönem 12 yaşa kadar uzayabilmektedir (6).

Bu bağlamda Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyelerine paralel olarak ülkemizde görme taraması standart hale getirilmiştir. Sağlık bakanlığı standartlarına göre (2019), ulusal görme taraması programında çocuklara, 10 yaşına gelmeden önce biri ilkokulda olmak üzere üç kez görme taraması yapılması planlanmıştır (13). An-

cak küçük çocukları muayene etme ve ailelere ve çocuklara ulaşmadaki zorluklar nedeniyle bunun başarılamama olasılığı bulunmaktadır (14). Bildiğimiz kadarıyla ulusal görme taraması programının prevalans sonuçları henüz yayınlanmamıştır. Dolayısıyla ülke genelinde çocuklarda görme problemlerinin prevalansı bilinmemektedir. Küresel ve ulusal tahminlerin içerdiği önemli belirsizlikler nedeniyle, sınırlı veya eski verilere sahip bölgelerde, çocuklarda tüm görme problemlerini içeren çalışmalara gereksinim vardır (1). Bu çalışmanın yapıldığı bölgede çocuklarda görme problemlerinin prevalansına yönelik verilere rastlanılamamıştır. Bu nedenle bu çalışma görme problemlerinin erken teşhisinde önemli bir yaş aralığı olan ilköğretim birinci ve ikinci sınıf öğrencilerinde görme problemlerinin prevalansını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki bu çalışma, İç Anadolu Bölgesinin ortasında yer alan bir ilçede gerçekleştirildi. Araştırmanın yapılabilmesi için, İlçe Milli Eğitim Müdürlüğünden ve Araştırmanın yapılabilmesi için İlçe Milli Eğitim Müdürlüğünden gerekli izinler alındı. Araştırma, Yozgat Bozok Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih:13.10.2022, karar no: 2017-KAEK-189-2022.10.13-05). İlçe merkezinde yer alan tüm ilköğretim okullarında eğitim gören birinci ve ikinci sınıf öğrencileri çalışma kapsamına alındı. Ulusal görme taraması programı çerçevesinde çocukların birinci sınıfa başladığı yılda (6 ya da 7 yaş) görme taramasının önerilmesi nedeniyle çalışmaya öncelikle birinci sınıf öğrencileri dâhil edildi. Okul yönetiminden alınan bilgiler ışığında yedi yaşında ikinci sınıfa devam eden öğrencilerin bulunması nedeniyle ikinci sınıflar da çalışma kapsamına alındı. Tüm ilköğretim okullarında eğitim gören tüm birinci ve ikinci sınıf öğrencileri (542) çalışmanın evrenini oluşturdu. Örneklem hesabına gidilmeden tüm evrene ulaşılması planlandı. Göz muayenelerinin yapıldığı gün okula devam eden, araştırmaya katılmayı kabul eden, ebeveyn onamı alınan toplam 508 öğrenci çalışmanın örneklemi oluşturdu.

Çalışma verileri Kasım 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında toplandı. Araştırmacılar ebeveynlere,



önceden belirlenen tarihlerde okullarda araştırmanın amacı, süreci, geri çekilme hakları gibi bilgileri içeren bilgilendirme toplantıları gerçekleştirdi. Göz muayenelerinin yapıldığı gün okula devam etmemek ve ebeveynleri tarafından onam verilmemesi araştırmanın dışlama kriterleriydi. Araştırmaya katılmayı kabul eden ebeveynlere, kişisel bilgi veri toplama formları dağıtılarak bilgileri eksiksiz doldurmaları istendi. Önceden belirlenen iş takvimi dâhilinde çocukların görme değerlendirmeleri devlet hastanesi göz polikliniğinde yapıldı. Çocukların hastaneye ulaşımı, belediye tarafından sağlanan özel araçlarla okul yönetimi işbirliği ile araştırmacılar tarafından koordine edildi.

Verilerin toplanmasında kişisel veri toplama formu ve görme muayenesi klinik notlarının kaydedildiği görme tarama formu kullanıldı. Araştırmacılar tarafından oluşturulan kişisel veri toplama formu öğrencinin yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı, sistemik hastalık durumu, gözlük kullanımı, refraksiyon kusuru harici varsa bilinen göz hastalığı, ailede göz hastalığı durumu, son bir yılda göz muayenesi yapıp yapılmadığı, doğum ve sonrası göz taramalarının durumu ve uzak-taki (tahta gibi) veya yakındaki (kitap gibi) bir objeye bakarken göz kısma olup olmadığı bilgilerini içeren toplam 12 sorudan oluştu. Görme değerlendirmeleri, göz hastalıkları alanında uzman doktor tarafından göz polikliniğinde yapıldı. Görme tarama formuna kırma kusuru, şaşılık ve renkli görme testleri, gözün ön segment ve arka segment değerlendirmelerini içeren kapsamlı görme değerlendirmesi klinik notları kaydedildi. Şaşılık muayenesi örtme ve açma testi ile uzak ve yakında ölçüm yapılarak değerlendirildi. Renkli görme testi için ise Ishihara renk körlüğü test kitabı kullanıldı. Görme testi için Snellen eşeli, ifadesi için ise ondalık sistem kullanıldı. Refraksiyon ölçümleri Oto Ref/ Keratometre ARK-1 (Nidek Technologies, Gamagori, Japan) yapıldı. Görme seviyesi herhangi bir gözde 1.0 altında olduğunda ve otorefraktometre değerleri ile görme arasında uyumsuzluk izlenildiğinde sikloplejinli dilatasyon sonrası ölçümler tekrarlandı. Bu aşamada refraksiyon kusuru tespit edilen çocuklar gözlük reçetelemesi ve tashih için tekrar kontrole çağırıldı. Gerekli görülen durumlarda dilatasyon ile muayene yapıldı ancak tarama için görme seviyesi her iki gözde 1.0 olan çocukların normal pupilden arka segment muayeneleri tamamlandı.

### İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS paket program MacOs için v.25 (IBM, Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel araçlar ile nominal değerler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

### BULGULAR

Çalışmada, toplam 508 öğrencinin 1016 gözü değerlendirildi. Ortalama yaş  $7,20 \pm 0,77$  yıldır. Erkek çocuk oranı %48,3 iken kız çocuk oranı %51,7 olarak hesaplandı. Sistemik hastalık bulunma oranı %2,4 idi. Ortalama boy erkek çocukları için  $123,82 \pm 8,64$ , kız çocukları için ise  $123,56 \pm 9,63$  cm idi. Ortalama vücut ağırlığı ise erkek çocukları için  $26,19 \pm 5,68$ , kız çocukları için ise  $25,19 \pm 4,94$  kg idi. Görme seviyeleri sağ gözler için ortalama  $0,93 \pm 0,17$  iken sol gözler için  $0,94 \pm 0,21$  olarak ölçüldü. Tablo 1'de sosyodemografik ve klinik özellikler özetlenmektedir.

Ortalama sferik değerler sağ gözler için  $0,31 \pm 1,05$  iken sol gözler için  $0,33 \pm 1,36$  olarak değerlendirildi. Ortalama silindirik değerler sağ gözler için  $-0,52 \pm 0,57$  iken sol gözler için  $-0,58 \pm 0,69$  idi. 31 çocuk (%6,1) gözlük kullanmaktaydı. Tarama sonrası bu çocuklar dâhil 79 çocukta (%15,6) refraksiyon kusuru tespit edildi. Kusur tespit edilen gözlerin refraksiyon kusurları incelendiğinde (tüm astigmatizma değerleri negatif olarak kayıt edildi ve transpozisyon yapılmadı) hipermetropi ve astigmatizma %50,6, sadece myopi %15,8, myopi ve astigmatizma %14,5, sadece hipermetropi %10,7 ve sadece astigmatizma ise %8,2 oranında tespit edildi (Şekil 1).

Önceden bilinen şaşılık oranı %1,3 (7 hasta) iken muayene sonrası bu oran toplam % 2,3'e (12 hasta) yükseldi. Amblyopi oranı ise %0,98'den (5 hasta) %1,77'ye (9 hasta) yükselmişti. 1 hastada nistagmus (%0,019), 1 hastada nasolakrimal kanal obstruksiyonu (%0,019), 1 hastada kornea bozukluğu (%0,019) tespit edilirken lens veya makula hastalığı tarama sırasında tespit edilmedi. Uzakta göz kısarak bakma oranı %9,4 iken yakında ise bu oran %12,0 olarak hesaplandı. Renkli görme kusuru tespit edilen 9 çocuk (%1,77) vardı, bunlardan 3 tanesinde (%0,59) ailede görme problemi öyküsü %25,8 olarak mevcuttu. Çocukların son bir yıl içerisinde göz muayenesi yapılma oranı

Tablo 1. Sosyodemografik ve klinik özellikler

| Parametre                                                    | Ort± SS          | n                               | %    |
|--------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------|------|
| Toplam çocuk sayısı                                          |                  | 508                             | 100  |
| Toplam göz sayısı                                            |                  | 1016                            | 100  |
| Erkek çocuk                                                  |                  | 245                             | 48,3 |
| Kız çocuk                                                    |                  | 263                             | 51,7 |
| Erkek çocuklarda boy                                         | 123,82 ± 8,64 cm |                                 |      |
| Kız çocuklarda boy                                           | 123,56 ± 9,63 cm |                                 |      |
| Erkek çocuklarda vücut ağırlığı                              | 26,19 ± 5,68     |                                 |      |
| Kız çocuklarda vücut ağırlığı                                | 25,19 ± 4,94     |                                 |      |
| Doğum ve sonrasında periyodik rutin göz muayenesi yaptırılma |                  | 80                              | 15,5 |
| Son bir yılda rutin göz muayenesi yaptırılma                 |                  | 136                             | 26,9 |
| Uzakta göz kıyarak bakma                                     |                  | 48                              | 9,4  |
| Yakında göz kıyarak bakma                                    |                  | 60                              | 12,0 |
|                                                              | Ort ±SS          | Minimum ve Maximum değerler     |      |
| Görme seviyesi sağ göz                                       | 0,93 ± 0,17      | (Minimum=0,05, Maksimum=1,00)   |      |
| Görme seviyesi sol göz                                       | 0,94 ± 0,21      | (Minimum=0,05, Maksimum=1,00)   |      |
| Sağ göz sferik refraksiyon                                   | 0,31 ± 1,05      | (Minimum=-8,00, Maksimum=+6,50) |      |
| Sol göz sferik refraksiyon                                   | 0,33 ± 1,36      | (Minimum=-8,00, Maksimum=+6,00) |      |
| Sağ göz silindirik refraksiyon                               | -0,52 ± 0,57     | (Minimum=-4,75, Maksimum=+2,75) |      |
| Sol göz silindirik refraksiyon                               | -0,58 ± 0,69     | (Minimum=-5,00, Maksimum=+1,50) |      |

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, n: kişi sayısı; %: yüzde

Tablo 2. Hekim muayenesi öncesi ve sonrası parametrelerin oranları ve istatistiksel karşılaştırılması

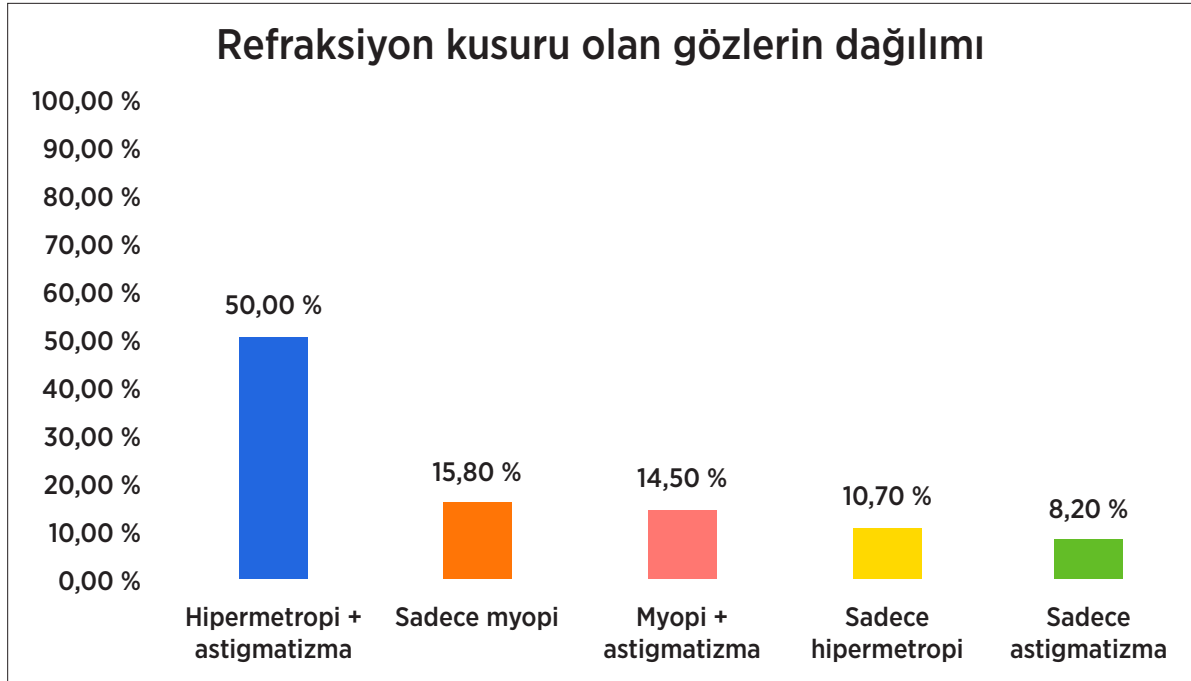
| Parametre                      | Öncesi (n) | Sonrası (n) | p değeri* |
|--------------------------------|------------|-------------|-----------|
| Refraksiyon kusuru             | 31 (%6,1)  | 79 (%15,6)  | p<0,01    |
| Şaşılık                        | 7 (%1,3)   | 12 (% 2,3)  | p=0,022   |
| Amblyopi                       | 5 (%0,98)  | 9 (%1,77)   | p=0,013   |
| Renk körlüğü                   | 3 (%0,59)  | 9 (%1,77)   | p=0,038   |
| Nistagmus                      | -          | 1 (%0,019)  | -         |
| Nasolakrimal kanal tıkanıklığı | -          | 1 (%0,019)  | -         |
| Kornea bozukluğu               | -          | 1 (%0,019)  | -         |

n: kişi sayısı; %: yüzde, p<0,05 \*Ki kare testine göre

%26,9 ve doğumdan beri sürekli rutin muayene yaptırılan çocukların oranı ise %15,5 idi.

Muayene öncesi ve sonrası göz hastalıkları tespit oranları analiz edildiğinde refraksiyon kusuru tespiti farkı (p<0,01), şaşılık tespiti farkı (p=0,022), amblyopi tespiti farkı (p=0,013), renk körlüğü tespiti farkı (p=0,038) olarak değerlendirildi. Nistagmus, nasolakrimal kanal obstruksiyonu ve kornea bozukluğu için test istatistiksel sabitlik gösterdiği için yapılamadı. Ailede görme problemi öyküsü ve göz hastalığı bulunması arasında ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı sonuç

elde edilemedi (p=0,353). Uzağa bakarken göz kısma ile myopi ve astigmatizma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı iken (sırasıyla p=0,012 ve p=0,040), hipermetropi için anlamsızdı (p=0,144). Yakında ise sadece hipermetrop ile istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu (p=0,024), astigmatizma ve myopi için istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi (sırasıyla p=0,174 ve p=0,619). Kız ve erkek çocuklar arasında karşılaştırmalı olarak elde edilen veriler incelendiğinde hiçbir parametrede istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Tablo 2'de klinik özellikler ve istatistiksel veriler gösterilmektedir.



Şekil 1. Refraksiyon kusuru olan gözlerin dağılımı (Astigmatik refraksiyon kusurları sadece negatif değer ile kayıt edildi, transpoze edilmedi.)

## TARTIŞMA VE SONUÇ

İlköğretim birinci ve ikinci sınıf öğrencilerinde görme problemlerinin prevalansını belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada, çocuklarda refraksiyon kusurları, uzağa bakarken göz kısıma, ambliyopi, şaşılık ve renkli görme kusurlarının yanı sıra rutin göz muayenesi yaptırma oranları da tanımlanmıştır. Çalışmanın bulguları detaylı olarak aşağıda tartışılmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre İç Anadolu Bölgesinde yer alan bir ilçede 7-8 yaş ilkököl çocuklarında refraksiyon kusurlarının yaygınlığı %15,6'dır. Ülkemizde okul çağı çocuklarda yapılan tarama çalışmalarında kırma kusuru oranlarının %5,2-12,4 arasında değiştiği görülmektedir (9,15,16). Çalışmamızda sadece myopi oranı %15,8, sadece hipermetropi %10,7 ve sadece astigmatizma oranı ise %8,2 olarak saptanmıştır. Hase-mi ve arkadaşlarının (2018) meta-analiz çalışmasında, Türkiye'nin de dâhil olduğu Avrupa bölgesi tahminleri miyopi için %14,3, hipermetropi için %9, astigmatizma için ise %12,9 olarak öngörülmüştür (2). Sonuçlarımız, küresel ve bölgesel tahminlerle kıyaslandığında miyopi ve hipermetropi oranının daha yüksek, astigmatizma oranının daha düşük olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımızdaki farklılıklar etnik, genetik ve çevresel

faktörlerin rolüne dikkat çeken çalışma sonuçlarını desteklemektedir (2,17). Son yıllarda yapılan çalışmalar, miyopi prevalansının sadece genetikle açıklanamadığını vurgulamakta, değişen çevresel ve yaşam tarzı faktörlerine dikkat çekmektedir (18). Çalışmamızdaki nispeten yüksek oran, son yıllarda çocukların kapalı alanda daha uzun, açık havada daha az zaman geçirme koşullarına doğru yaşanan değişim sonucu artan miyopi prevalansı ile uyumludur (18,19). Araştırmanın ilköğretim 1. ve 2. sınıfları kapsadığı ve kırsal bir bölgede yapıldığı göz önüne alındığında şehir merkezinde yaşayan ve daha büyük yaşa sahip okul çocuklarında bu oranın daha yüksek olması olasıdır. Bu nedenle şehir merkezinde yaşayan ve daha büyük çocukları kapsayan ulusal örneklemelerde refraksiyon kusurlarının prevalansının değerlendirilmesi önerilebilir.

Çalışmamızda uzakta göz kısarak bakma oranı %9,4 olarak tespit edildi ve uzağa bakarken göz kısıma ile miyopi ve astigmatizma arasında (sırasıyla  $p=0,012$  ve  $p=0,040$ ), yakında ise hipermetropi arasında anlamlı ilişki vardı ( $p=0,024$ ). Yıldırım ve ark. (2018), çocukların %21,1'inin objeye bakarken gözlerini kıstığını, %1,1'inin tahtaya ve televizyona bakarken zorluk çektiğini saptamıştır (12). Görme taraması yapılan çalışmaların birçoğunda bu oranlar daha yüksektir, bunun ne-

deni, kesin tanıya götüren görme problemi şüphelerinin de tanılanmasından kaynaklanmaktadır (9,12,15,16). Çalışmamızdaki nispeten düşük oran görme muayenelerinin göz hekimi tarafından yapılmış olması nedeniyle kesin tanıları içermesinden kaynaklanmış olabilir. Oranlar ne olursa olsun uzağa ya da yakına bakarken yaşanan görme güçlüğü çocuğun sosyal ve akademik yaşamını doğrudan etkilemektedir (12). Bu nedenle erken dönemde yapılacak görme taramaları sadece görme problemlerinin önüne geçilmesinde değil, akademik ve sosyal başarının da artışı için önemlidir.

Bu çalışmada ambliyopi oranı %1,77, şaşılık oranı %2,3 idi. Hu ve ark.nın (2022), yakın tarihli prevalans tahmin çalışmasında dünya çapında çocuklarda genel ambliyopi prevalansı %1,36 olarak belirtilmiştir (20). Ülkemizde yapılan çalışmalar, ambliyopi prevalansının yaklaşık %1-3 arasında değiştiğini göstermektedir (6). Bu sonuçlar, araştırmamızın ambliyopi konusundaki sonuçlarının uluslararası ve ulusal verilerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Şaşılığa ilişkin küresel tahmin verileri bulunmamakla birlikte, uluslararası literatürdeki çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. McKean-Cowdin ve ark.nın (2013) çalışması ABD’de yaklaşık %2,5 şaşılık prevalansı bildirirken, Zhang ve ark.nın (2021) çalışması Hong Kong’da %3,1, Abdelrahman ve ark. (2020) Mısır’da %1,4 şaşılık prevalansını rapor etmiştir (21-23). Ülkemizde yapılan çalışmalarda şaşılık prevalansı %1,1-3,6 arasında çeşitlilik göstermektedir (24,25). Bu farklılıklar, şaşılığın coğrafi ve demografik faktörler yanı sıra örnekleme dâhil edilen yaş grubu, çalışmanın yapıldığı zaman, tanılama araçları, tarama politikaları ve ekonomik koşullarla ilgili olabilir. Ambliyopi ve şaşılık ilişkisine odaklandığında, ambliyopi vakalarının %90’ının şaşılık ve/veya anizotropiden kaynaklandığı bildirilmektedir (26,27). Bu bağlamda şaşılığın erken dönemde teşhisi, şaşılığın ve ambliyopinin erken tedavisi ile çocuk üzerindeki uzun vadeli olumsuz etkileri azaltma olasılığı nedeniyle önemlidir.

Çalışmamızda renkli görme kusuru oranı %1,77 olarak saptandı. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda renkli görme bozukluğu şüphesi %2,9 ile %4,6 arasında değişmektedir (9,12). Okula devam eden çocuklarda Beg ve Lohiya’nın (2020) yaptığı çalışmada çocukların %1,6’sının, Moudgil ve ark.nın (2016) çalışmasında %1,8’inin renkli görme kusuru

olduğu saptanmıştır (28,29). Çalışmamızda belirlenen renkli görme kusuru oranı, yalnızca kusur şüphesi bildirilen ve tanı konulmayan çalışmalarda bildirilen oranlara göre daha düşük; ancak tanı doğrulaması yapılan çalışmalarda bildirilen oranlarla uyumludur.

Sonuçlarımıza göre yaklaşık her dört çocukta yalnızca biri son bir yılda, her yedi çocukta yalnızca biri doğumdan beri rutin göz muayenesi yaptırmıştır. Farklı sosyoekonomik düzeye sahip çocuklarda görme problemlerinin tanımlandığı bir çalışmada, yüksek sosyoekonomik altyapıya sahip çocukların %77’sinin, düşük sosyoekonomik altyapıya sahip çocukların %35’inin göz muayenesi olduğu görülmüştür (14). Çalışma sonuçlarındaki farklılık çalışmanın kırsal bir bölgede yapılmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından 2019 yılında yayınlanan ulusal görme taraması programına ilişkin genelgeye göre 0-3 ay bebekler, 36-48 ay ve 6-7 yaş çocuklarda görme taraması yapılması planlanmıştır (13). Bu planlamaya göre araştırma kapsamına dâhil edilen tüm çocukların en az iki kez görme taramalarının yapılmış olması beklenirken sonuçlarımız bu beklenti ile çelişmektedir. Bu durum, ebeveynlerin aile hekimliği birimlerince yapılan sağlık taramalarına gitmemesinden, ailelere ulaşamamasından, taramaların önemi konusundaki bilgi eksikliğinden kaynaklanabilir. Bir çalışmada, ebeveynlerin görme taramalarının önemine ilişkin farkındalık düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (30). Mevcut çalışmada rutin göz muayenesi oranlarının düşük olmasının nedenleri araştırılmamıştır. İleri çalışmalarda alta yatan nedenlerin araştırılması, görme problemlerinin erken teşhisinde yararlı olabilir.

Çalışmamızın beklendik sonucu, önceden bilinen görme problemi oranları ile (refraksiyon kusuru, şaşılık, amliyopi, renk körlüğü) görme taraması sonrasında ortaya çıkan oranlar arasındaki anlamlı farklılıktır. Görme taramalarının gerekliliğini ortaya koyan çarpıcı sonucumuz, çocukların göz sağlığını korumak ve görme bozukluklarının olası etkilerini en aza indirmede yol gösterici olabilir.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken bazı sınırlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlardan ilki araştırmanın örnekleminin, İç Anadolu Bölgesinde bir ilçede eğitim gören ilköğretim birinci ve ikinci sınıf öğrencilerinden oluşmasıdır. Dolayısıyla, bu örneklem genel nüfusu tam olarak temsil etmeye-

bileceğinden sonuçlar genellenemez. Farklı yaş gruplarında ya da farklı çevresel ve sosyoekonomik düzeye sahip öğrencilerde farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu araştırmanın diğer sınırlılığı ise kesitsel doğasıdır. Boylamsal izlem çalışmalarında görme problemlerinin değişimi, bulguların anlaşılmasına ve yorumlanmasına katkı sağlayacaktır.

Özetle çocuklarda kırma kusuru, ambliyopi, şaşılık ve renk körlüğünün yaygınlığını detaylandıran bu çalışma, en az altı çocuktan birinin görme problemi yaşadığını, görme taraması ile önemli bir oranda çocukta daha önce fark edilmeyen görme problemi varlığını ortaya koymuştur. Görme problemlerinin erken dönemde tanınması için kritik olan çocukluk çağında görme taramalarının yapılması, potansiyel görme bozukluklarının erken tespitine, hızlı ve uygun müdahaleye olanak sağlayabilir. Görme bozukluklarını daha iyi duruma getirmeye yönelik mevcut politikaların gözden geçirilmesi ve görme taramalarındaki işlerliğin önündeki engellerin belirlenmesi önerilmektedir.

### Teşekkür

Çalışmaya katkılarından dolayı Akdağmadeni İlçe Milli Eğitim Müdürlüğüne ve katılımları nedeniyle tüm katılımcılara teşekkür ederiz.

### Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Bu çalışma Akdağmadeni Belediyesi tarafından Z-79752577-746.01.02-6138 sayı ve AR-GE 2236 protokol numarası ile finansal olarak desteklenmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Çevik İ, Çakmak H, Çelik Ö, Okyay P. Yaşam boyu göz sağlığı 2020 vizyonu görme hakkı". ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2021;6(3):310-21.
2. Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A, Pakzad R, Ostadimoghaddam H, Khabazkhoob M. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. J Curr Ophthalmol. 2017;30(1):3-22.
3. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet Glob Health. 2021;9(2):130-43.
4. Cetin E, Yaman A, Berk AT. Etiology of childhood blindness in Izmir, Turkey. Eur J Ophthalmol. 2004;14(6):531-7.
5. Aksoy M, Özer M, Şimşek M. Çocuk ve adolesanlarda baş ağrısı etiolojisinde refraksiyon kusurları. CSHD. 2022;65(1):19-25.
6. Şahin T, Buyru Özkurt Y. Çocuklarda Ambliyopi ve Ülke-mizdeki Görme Tarama Programı. otd. 2017;9(2):79-87.
7. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. Lancet Glob Health. 2021;9(4):489-551.
8. Dadacı Z, Acır NÖ, Borazan M. Göz polikliniğine başvuran ilköğretim dönemindeki çocuklarda kırma kusurları ve ambliyopi sıklığının değerlendirilmesi. Ankara Med J. 2015;15(3):140-4.
9. Kırış N, Temel AB. İlkokul çağı çocuklarda görme taraması ile göz sağlığı sorunlarının belirlenmesi. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi. 2016;24(1):10-5.
10. Ünsal SK, Ün EŞ, Kılınç S. İlk kez muayene olan dört yaş üzeri çocuklarda kırma kusurları ambliyopi prevalansı ve bunların demografik faktörlerle ilişkisi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg. 2013;3(3):181-5.
11. Mathers M, Keyes M, Wright M. A review of the evidence on the effectiveness of children's vision screening. Child Care Health Dev. 2010;36(6):756-80.
12. Yıldırım B, Adana F, Kırış N, Yeşilfidan D, Kaplan O. Aydın ili bir merkez ilkokulda göz tarama sonuçları. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg. 2018;8(2):132-8.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı. (06.09.2019). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Görme Taraması Programı Genelge 2019/17 ve Rehberi. Erişim tarihi: 04.03.2024, <https://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-57047/ulusal-gorme-taramasi-programi-genelge-201917-ve-rehberi.html#>.
14. Azizoğlu S, Crewther SG, Şerefhan F, Barutçu A, Göker S, Junghans BM. Evidence for the need for vision screening of school children in Turkey. BMC Ophthalmol. 2017;17(1):230.
15. Kalyoncu C, Metintas S, Baliz S, Arıkan İ. Eğitim araştırma bölgesinde ilköğretim öğrencilerinde sağlık düzeyleri ve okul tarama muayeneleri sonuçlarının değerlendirilmesi. TAF Prev Med Bull. 2011;10(5):511-8.
16. Ceylan SS, Turan T. Bir ilköğretim okulunda okul sağlığı hemşireliği uygulama sonuçlarının değerlendirilmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2009;4(12):36-49.
17. Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, Khawaja AP, Mackey DA, Foster PJ. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology.



- 2012;119(10):2141-51.
18. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):882-90.
  19. Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:134-49.
  20. Hu B, Liu Z, Zhao J, et al. The Global Prevalence of Amblyopia in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:819998.
  21. McKean-Cowdin R, Cotter SA, Tarczy-Hornoch K, et al. Prevalence of amblyopia or strabismus in asian and non-Hispanic white preschool children: multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2117-24.
  22. Zhang XJ, Lau YH, Wang YM, et al. Prevalence of strabismus and its risk factors among school aged children: The Hong Kong Children Eye Study. *Sci Rep*. 2021;11(1):13820.
  23. Abdelrahman A, Abdellah M, Alsamman A, Radwan G. The prevalence of strabismus in children at school age in Sohag City. *Egypt J Clin Ophthalmol*. 2020;3(1):11-7.
  24. Demirel S, Gündüz A, Duman BŞ, Fırat P, Bakır S, Yakıncı C. Malatya'da ilköğretim okulu öğrencilerinde şaşılık sıklığı. *Ann Health Sci Res*. 2012;1(2):39-41.
  25. Cumurcu T, Düz C, Gündüz A, Doğanay S. Malatya ve çevresinde ilköğretim öğrencilerinde kırma kusuru sıklığı ve dağılımı. *J Turgut Ozal Med Center*. 2011;18(3):145-8.
  26. Xiao X, Liu WM, Zhao WX, Wang Y, Zhang YJ. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2011;13(6):462-5.
  27. Çakır B, Aksoy NÖ, Özmen S, Bursalı Ö. The effect of amblyopia on clinical outcomes of children with astigmatism. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:25158414211040898.
  28. Beg S, Lohiya S. Prevalence of refractive errors and colour blindness in school going children of Wardha Tehsil: A prospective study. *J Clin Diagnostic Res*. 2020;14(3):NC01-NC04.
  29. Moudgil T, Arora R, Kaur K. Prevalance of colour blindness in children. *Int J Med Dent Sci*. 2016;5:1252-8.
  30. Yıldız İ. Çocuklarda görme muayenesi açısından ailelerin farkındalığının değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*. 2022;22(2):105-9.



# İstanbul park, bahçe ve korularında bulunan Mavi Atlas Sediri ağacı polenlerinin (*Cedrus Atlantica Glauca*) alerjenitesinin mevsimsel allerjik rinitli hastalardaki önemi

The importance of allergenicity of Blue Atlas Cedar Wood polens (*Cedrus Atlantica Glauca*) in patients with seasonal allergic rhinit, which are also in İstanbul park, garden and groves

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, allerjik rinit olan hastalardaki mavi atlas sediri polenine karşı olan duyarlılık ve allerjik rinit arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Yöntem:** Bu araştırma, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Alerji Bilim Dalı'nda Haziran-Temmuz 2014 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya mevsimsel allerjik rinit tanısı konmuş 22 hasta (Grup I) ve herhangi bir allerjik semptom veya hastalığı olmayan 10 sağlıklı birey (Grup II) dâhil edilmiştir. Katılımcıların İstanbul bitki örtüsünde yaygın olarak bulunan mavi atlas sediri polenlerine karşı allerjik duyarlılıkları deri prik testi ve nazal provokasyon testi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Mavi atlas sediri polenlerine karşı pozitif deri prik testi sonuçları Grup I'in %45,5'inde ve Grup II'de pozitiflik saptanmamıştır. Bu, iki grup arasında mavi atlas sediri polenlerine karşı pozitif deri testi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ( $p = 0,003$ ). Nazal provokasyon testi Grup I'in %40,9'unda pozitif bulunurken, Grup II'deki tüm bireylerde test negatif sonuç vermiştir. Bu da iki grup arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir.

**Sonuç:** Bu sonuçlar, mevsimsel allerjik rinitli hastalar için mavi atlas sediri polenlerinin önemli bir alerjen kaynağı olabileceğini önermektedir. İki grup arasında deri prik testi ve nazal provokasyon testi pozitiflik oranlarındaki belirgin farklar, mavi atlas sediri polenlerinin bu hastalarda allerjik rinit semptomlarını tetikleyebileceğini göstermektedir. Sağlıklı kontrol grubunda pozitif sonuçların olmaması, bulguların geçerliliğini ve alerjinin özel etkisini desteklemektedir. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki nazal provokasyon testi sonuçlarındaki fark da benzer şekilde anlamlıydı. Bu sonuçlar, mavi atlas sediri poleninin mevsimsel allerjik rinitli hastalar için önemli bir alerjen kaynağı olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Alerjenler; *Cedrus atlantica*; mevsimsel allerjik rinit; polen

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the relationship between allergic rhinitis and hypersensitivity to blue atlas cedar pollen.

**Methods:** This research was conducted at the İstanbul Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Allergy Division during June-July 2014. The study included 22 patients with seasonal allergic rhinitis (Group I) and a control group of 10 healthy subjects without any allergic symptoms or diseases (Group II). The allergic sensitivity of the participants to the pollens of blue atlas cedar, a common tree in İstanbul vegetation, was examined using skin prick tests and nasal provocation tests.

**Results:** While blue atlas cedar pollen skin prick test positivity was detected at a rate of 45.5% in Group I, no positivity was detected in the skin prick test in Group II. This indicates a statistically significant difference between the two groups in terms of positive skin test response to blue atlas cedar pollens ( $p = 0,003$ ). Nasal Provocation Test: The nasal provocation test was positive in 40.9% of Group I, while all subjects in Group II had negative results. This also shows a significant difference between the two groups.

**Conclusion:** These results suggest that blue atlas cedar pollens might be a considerable allergen source for patients with seasonal allergic rhinitis. The significant differences in the positive rates of skin prick tests and nasal provocation tests between the two groups indicate that blue atlas cedar pollen can trigger allergic rhinitis symptoms in these patients. The absence of positive results in the healthy control group further supports the validity of these findings and the specific effect of the allergen. The difference between nasal provocation test results in the study and control groups was similarly significant. These results suggest that blue atlas cedar pollen may be an important source of allergens for patients with seasonal allergic rhinitis.

**Keywords:** Allergens; *Cedrus atlantica*; pollen; seasonal allergic rhinitis

Özlem Yılmaz<sup>1</sup>, Aslı Gelincik<sup>2</sup>, Bahaüddin Çolakoğlu<sup>2</sup>, Derya Ünal<sup>2</sup>, Semra Demir<sup>2</sup>, Suna Büyüköztürk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Geliş/Received : 07.07.2024

Kabul/Accepted: 06.01.2025

DOI: 10.21673/anadoluklin.1511033

Yazışma yazarı/Corresponding author

Özlem Yılmaz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

E-posta: dr.ozlemyilmaz@hotmail.com

## ORCID

Ozlem Yilmaz: 0000-0001-9868-2828

Asli Gelincik: 0000-0002-3524-9952

Bahaüddin Çolakoğlu: 0000-0002-1851-9826

Derya Ünal: 0000-0001-9741-5939

Semra Demir: 0000-0003-3449-5868

Suna Büyüköztürk: 0000-0002-1899-5566

## GİRİŞ

Polenler, solunum yoluyla alındıklarında alerjik hastalıkların en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (1,2). Hastanın yaşadığı bölgedeki polenlerin alerjenik durumunun tanınması, klinik yaklaşım için değerlidir. Polen ilişkili olarak ortaya çıkan alerjik rinit ve astım gibi hastalıklar, iş kaybına ve ekonomik kayıplara neden olabilmekte bunun yanı sıra önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır (3-5). Türkiye’de, polen ilişkili ortaya çıkan hastalıkların tanısı için kullanılan yöntemlerde Avrupa’daki alerjenlere göre geliştirilen alerjen testi ekstreleri mevcuttur (6). Ancak bu test ekstreleri ile yapılan cilt testlerinde, sorumlu alerjenin ortaya çıkarılamaması oldukça yaygın bir sorundur. Söz konusu bu sorun, mevcut test panellerin yeterli olmadığını düşündürmektedir. Ülkemizde farklı coğrafi bölgelerdeki polen tipleri, yaygınlıkları ve havadaki kantitatif miktarları bilinmektedir (7-9). Ancak, bu polenlerin alerjeniteleri araştırılmamıştır.

Ülkemizin bazı bölgelerinde polen türlerinin tespit edilmesine rağmen, polenlerin immunohistokimyasal yapıları ve alerjeniteleri araştırılmamıştır. Bu durum, hastaların doğru teşhis ve tedavi alabilmesi için gereksiz zorluklar yaratabilir. Yukarıda sayılan gerekçelerle, İstanbul bölgesinde sıklığı fazla olan mavi atlas sediri polenlerinin immunohistokimyasal özellikleri, yapısal ve alerjenite yönünden incelenmesi maksadıyla bir çalışma planlanmıştır.

Çamgiller (Pinaceae) familyasında yer alan mavi atlas sediri ağacı Cezayir, Fas gibi Afrika’nın kuzey kesimlerinde ve Atlas dağlarında yaygın olarak bulunmaktadır. Polen yoğunluğu mevsimsel olarak değişmekte olup üretimin fazla olması nedeniyle özellikle sonbahar aylarında daha yaygındır. Ağacın polen üretim kapasitesi bulunduğu alanın hava koşulları ve rakımına bağlı olarak da değişkenlik gösterebilmektedir (10). İstanbul ilimizde bölgedeki parklarda, korularda ve yeşil arazilerin bulunduğu alanlarda sık görülen mavi yapraklı atlas sedir ağacı polenin alerjeniteye sebep olması konusunda literatürde yapılmış bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, alerjen panelinde kullanılan test ekstrelerinin yetersiz olduğu durumlarda alternatif test ekstrelerinin kullanımı hakkında fikir vermesi için İstanbul bölgesindeki parklarda ve bahçelerde

sık olarak yer alan sedir ağacı polen alerjenitesinin detaylarını tespit etmektir. Bunun üzerine, bölgemiz olan İstanbul’da yaygın olarak yer alan mavi atlas sedir ağacının polenlerinin klinikteki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Polenler, solunum yolu ile alındıklarında alerjik hastalıkların önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle mevsimsel alerjik rinit gibi polen kaynaklı hastalıklar, bireysel sağlık sorunlarının ötesinde, iş gücü kaybı ve ekonomik yük açısından toplum üzerinde ciddi etkiler yaratmaktadır (3-5). Bu nedenle, hastanın yaşadığı bölgede yaygın olan polen türlerinin alerjenik özelliklerinin tanınması, doğru tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için kritik öneme sahiptir.

Türkiye’de, polen ilişkili alerjik hastalıkların teşhisinde genellikle Avrupa’da üretilen alerjen test ekstreleri kullanılmaktadır. Ancak, bu ekstrelerin yerel polen türlerini yeterince temsil etmemesi, bazı hastalarda sorumlu alerjenin doğru şekilde belirlenememesine yol açmaktadır. Bu durum, mevcut alerjen test panellerinin yetersizliği ile ilişkilendirilebilir ve daha yerel odaklı yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ülkemizde farklı bölgelerdeki polen tipleri ve miktarları üzerine çalışmalar yapılmış olsa da, bu polenlerin alerjenite özellikleri yeterince araştırılmamıştır.

İstanbul’da yaygın olarak bulunan mavi atlas sediri, çevresel etkilerle polen üretimi açısından zengin bir bitki türüdür. Bu ağacın polenlerinin alerjik reaksiyonlara neden olabileceği öngörülmektedir. Ancak, literatürde mavi atlas sediri polenlerinin alerjenitesini değerlendiren kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bölgedeki alerjik hastalıkların artışı göz önüne alındığında, bu polenlerin alerjenik özelliklerinin araştırılması, hem yerel sağlık hizmetlerine hem de alerjen paneli geliştirme süreçlerine önemli katkılar sağlayabilir.

Bu çalışma, mavi atlas sediri polenlerinin alerjenitesini deri prik testi ve nazal provokasyon testi kullanılarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Böylece, mevcut alerjen panellerinde yer almayan bu polenin, mevsimsel alerjik rinit semptomları üzerindeki etkisinin belirlenmesi hedeflenmektedir. Elde edilen bulgular, doğru alerjen tespiti ve spesifik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından yol gösterici olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Alerji Bilim Dalında Haziran-Temmuz 2014 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (tarih: 20.06.2014, karar no: 2014/12). Ayrıca, tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışmada mavi atlas sediri polenlerinin alerjitesini değerlendirmek amacıyla deri prik testi ve daha spesifik olan nazal provokasyon testi uygulanmıştır. Araştırmaya katılım için dâhil edilme ve edilmeme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Dâhil edilme kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır: Mevsimsel alerjik rinit tanısını klinik belirtiler ve alerjenlere duyarlılık testleri ile almış ve doğrulanmış hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Katılımcıların yaş aralığı 18-50 olarak belirlenmiş ve testlere katılmaya gönüllü olan bireylerden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleştirildi ve bu eşleştirme süreci daha açık bir şekilde tanımlanmıştır. Son iki yıl içinde alerjen immünoterapi almamış ve son dört hafta içinde sistemik kortikosteroid veya immünosupresif ilaç kullanmamış bireyler çalışmaya dâhil edilmiştir. Ayrıca, katılımcıların testlerden en az bir hafta önce antihistaminik ilaçları bırakmış olmaları gerekmektedir.

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri ise şu şekilde belirlenmiştir: Alerjik olmayan üst solunum yolu enfeksiyonları veya burun anatomik bozuklukları olan bireyler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Gebelik veya emzirme durumu olan bireyler ve nazal hava akımını etkileyebilecek diğer kronik hastalıkları (örneğin kronik sinüzit, burun polipleri) bulunanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Ayrıca, şiddetli astım veya kontrolsüz kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlar ve son altı ay içinde sistemik alerjen immünoterapisi almış bireyler de çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Çalışmada elde edilmesi hedeflenen çıktılar iki gruba ayrılmıştır: Primer çıktılar deri prik testi ve nazal provokasyon testi pozitifliği oranlarını değerlendirmeyi içermektedir. Sekonder çıktılar arasında deri prik ve nazal provokasyon testleri arasındaki korelasyon, hastalarda görülen semptom skoru değişiklikleri

ve mavi atlas sediri poleni ile diğer polen türleri arasındaki alerjenite farkları yer almaktadır. Bu çıktılar, mavi atlas sediri polenlerinin alerjenik etkilerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Klinik çalışma başlamadan önce polen ekstraktları aşağıda anlatıldığı gibi hazırlandı. Mavi atlas (*Cedrus Atlantica Glauca*) sedir ağacı cinsi polenler elek sarsma cihazı ile elenip elekler ve toplama kabı her kullanımdan sonra temizlendi. Polenler, organik çözücü ile bitki kalıntılarından ayrıldı. Polen saflığı mikroskopta %99 olarak kontrol edildi. Elenen polen örnekleri, 1:12 oranıyla 125 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  çözeltisi içinde 4°C sıcaklıkta 12 saat boyunca çalkalanıp filtre edilmiştir. Ardından ise santrifüjlenip (13 000 g, 1 saat, 4°C) kalıntılar uzaklaştırıldı. 48 saat süresince 4°C sıcaklıktaki saf suda dializ edilen sıvı haldeki örnekler bu işlem sonrasında liyofilizasyona tabi tutulup kuru toz meydana getirilip +4°C sıcaklığa sahip desikatöre alınıp vakumlu saklandı. Saflaştırılmış vakumlu polenler protein analizleri yapılacağı zaman desikatörden çıkarıldı.

Toplanan polenlerin ekstraktları, ticari olarak temin edilmiş standart ekstraktlarla karşılaştırılmak üzere 1/1000 dilüsyondan başlanarak 10 kat sulandırma yapılarak hazırlandı. Prik yöntemiyle hasta ve kontrol gruplarına uygulandı. Test sonuçları histamin pozitif kontrolü ve serum fizyolojik (SF) negatif kontrolü kullanılarak değerlendirildi. Testler ön kol iç yüzeyine uygulanıp negatif olan SF uygulamasının çapı olan 3 mm baz alınarak değerlendirildi. >3mm olan kabarıklık varlığı pozitif test olarak değerlendirildi. Kabarıklık çapı hesaplanırken çapın en geniş yeri ile buna dik bulunan diğer çapın boyutuna bakıldı. Bulunan değer yarıya bölündü.

Alerjik rinit tanısı için, diğer testlerin yetersiz kaldığı durumlarda spesifik duyarlılık sağlayabilen bir yöntem olan nazal provokasyon testi kullanılır. Bu test öncesi hastaların nazal hava akımları anterior rinomanometri cihazı ile ölçüldü ve serum fizyolojik içeren alerjen ekstraktları burun içine uygulandı. Her işlemten 10 dakika sonra anterior rinomanometri ile ölçümler yapıldı. Semptom skorları da işlemten 10 dakika sonra değerlendirilmiştir. Sonuçlarda semptom skoru >2 olan ve hava akımı anterior rinomanometride belirtilen basınçtan > %20 oranında azalan hastalarda pozitif kabul edildi. Kontrol grubundaki kişilere de aynı yöntem uygulanmıştır.

İstatistiksel analizler için ise SPSS (Statistical Package for the Social Sciences software for Windows, version 25.0, IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve oranlar hesaplanmıştır. İki bağımsız grup arasındaki nitel değişkenlerin analizi için ki-kare testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın güç analizi, nazal provokasyon testi ile deri prik testi arasında anlamlı bir fark bulunma olasılığını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Güç analizi sonucunda,  $n=20$  katılımcının çalışmanın %80 gücü istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar üretmesi için yeterli olduğu belirlenmiştir. Bu gereklilikler göz önünde bulundurularak, çalışmada 22 hasta ve 10 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Bu katılımcı sayısı, çalışmanın istatistiksel anlamlılık taşıyan sonuçlar sunmasını sağlamıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya katılanların demografik özellikleri incelendiğinde, hasta grubunun ( $n=22$ ) yaş ortalaması  $25,8 \pm 7,90$  yıl olarak saptanmıştır. Bu grubun %54,6'sını kadın ( $n=12$ ), %45,4'ünü erkek ( $n=10$ ) katılımcılar oluşturmuştur. Kontrol grubunda ( $n=10$ ) ise yaş ortalaması  $31,4 \pm 5,09$  yıl olarak belirlenmiş, %60'ı kadın ( $n=6$ ) ve %40'ı erkek ( $n=4$ ) katılımcılardan oluşmuştur.

Deri prik testi sonuçlarına göre, mavi atlas sediri poleni ile pozitiflik oranı çalışma grubunda %45,5 ( $n=10$ ), kontrol grubunda ise %0 olarak bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grubunda mavi atlas sedir poleni ile deri prik testi uygulaması ki-kare bağımsızlık testi ile değerlendirildi. Çalışma grubunda polen alerjenitesi istatistiki olarak daha fazla olup anlamlı pozitiflik saptanmıştır ( $p = 0,013$ ) (Tablo 1).

Nazal provokasyon testi sonuçları incelendiğinde, hasta grubunun %40,9'unda ( $n=9$ ) pozitif sonuç elde edilirken, kontrol grubundaki tüm katılımcılar negatif sonuç vermiştir. Aynı şekilde hasta ve kontrol grubu arasında mavi atlas sedir poleni ile nazal provokasyon testi pozitifliği açısından da yapılan ki-kare analizi sonucuna göre hasta grubu lehine çok belirgin anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0,003$ ) (Tablo 2).

Çalışma grubundaki deri prik testi ve nazal provokasyon testi arasındaki korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p=0,068$ ) (Tablo 3). Bu sonuç, deri prik testinin sensitivitesinin sınırlı olabileceğini ve nazal provokasyon testinin daha spesifik bir değerlendirme aracı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Mavi atlas sediri polenine karşı deri prik testi pozitiflik oranı, aynı grupta uygulanan diğer standart ağaç polen ekstraktlarına kıyasla daha yüksektir. Örneğin, *Platanus acerifolia* ve *Alnus glutinosa* polenleri için pozitiflik oranı %27,2 ( $n=6$ ), *Betula verrucosa* ve *Quercus robur* polenleri için ise %18,1 ( $n=4$ ) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, mavi atlas sediri poleninin daha belirgin bir alerjenik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuçlar, mavi atlas sediri polenlerinin mevsimsel alerjik rinitli hastalarda alerjik semptomları tetikleyebilecek önemli bir alerjen kaynağı olabileceğini göstermektedir. Sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir pozitif sonucun olmaması, bu bulguların geçerliliğini ve alerjenin spesifik etkisini desteklemektedir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmanın amacı, mevsimsel alerjik rinit tanılı hastalarda İstanbul ilinde bulunan ağaçlardan mavi atlas sedir ağacı (*cedrus atlantica glauca*) poleni alerjenitesinin ilişkisini saptamaktır. Böylece bu ağaç poleninin mevsimsel alerjik rinitteki önemini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamız, mavi atlas sediri poleninin deri prik testi ve nazal provokasyon testi sonuçlarına göre, mevsimsel alerjik rinitli hastalarda önemli bir alerjen kaynağı olabileceğini göstermiştir. Çalışma grubundaki katılımcılarda deri prik testi pozitiflik yaklaşık yarısında, nazal provokasyon testi pozitiflik oranı ise yarısına yakın oranda saptanmıştır. Kontrol grubunda bu testlerin tamamı negatif sonuç vermiştir. Bu bulgular, mavi atlas sediri poleninin, alerjik rinit semptomlarını tetikleyebileceğini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Deri prik testi ve nazal provokasyon testi arasındaki ilişki incelendiğinde, iki test arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ( $p=0,068$ ). Bu sonuç, deri prik testinin sensitivitesinin sınırlı olabileceğini ve nazal provokasyon testinin daha spesifik bir tanı aracı

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grupları arasında mavi atlas sedir poleni ile deri prik testi sonuçlarının karşılaştırması

|         | Prik testi negatif<br>(n) | Prik testi pozitif<br>(n) | Toplam | p değeri |
|---------|---------------------------|---------------------------|--------|----------|
| Hasta   | 12                        | 10                        | 22     |          |
| Kontrol | 10                        | 0                         | 10     |          |
| Toplam  | 22                        | 68,8                      | 10     | 0,013    |

n: Sayı

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grupları arasında mavi atlas sedir poleni ile nazal provokasyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

|         | Nazal provokasyon (-)<br>(n) | Nazal provokasyon (+)<br>(n) | Toplam | p değeri |
|---------|------------------------------|------------------------------|--------|----------|
| Hasta   | 6                            | 16                           | 22     |          |
| Kontrol | 10                           | 0                            | 0      |          |
| Toplam  | 16                           | 27                           | 7      | 0,003    |

**Tablo 3.** Deri prik test ve nazal provokasyon testi çapraz korelasyon tablosu

|                         | Nazal provokasyon (-) | Nazal provokasyon (+) | Toplam | p değeri |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|----------|
| Deri prik testi negatif | 14                    | 7                     | 21     |          |
| Deri prik testi pozitif | 6                     | 5                     | 11     |          |
| Toplam                  | 20                    | 12                    | 32     | 0,068    |

olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışma grubundaki katılımcılardan hem deri prik testi hem de nazal provokasyon testi pozitif olan hasta sayısı, her iki testin tek başına pozitifliğinin yarısı kadar birlikte pozitif bulunmuştur. Bu durum alerjene duyarlı olmanın her zaman alerjik semptom geliştirmeyebileceğine literatürle uyumlu olan çalışmamızdan elde ettiğimiz bir çıkarımdır (2,3).

Çalışma grubundaki katılımcılarda sedir ağacı poleni ile deri prik testi katılımcıların yaklaşık yarısında pozitif bulundu. Aynı grupta farklı standart ağaç polen ekstreleri ile uygulanan deri prik testi sonuçlarında ise hepsi sedir ağacına göre çok düşük yüzdelerde alerjen etken olarak saptandı. Yani elimizdeki verilere göre mevsimsel alerjik riniti olan katılımcı grubunda standart ağaç polen ticari panelindeki ağaç polenlerine kıyasla sedir ağacı poleni, çok daha yüksek oranda alerjeniteye sahip gözükmektedir. Bu bulgu, yerel bitki örtüsüne özgü alerjen testlerinin geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Yukarıdaki bilgilere istinaden çalışmamız verilerine göre mevsimsel alerjik rinit şikayetleri tespit edilen hastalarda kullanılan ticari alerjen test panelinde olmayan sedir ağacı polen testi ilerleyen zamanlarda rutin kullanılabılırsa semptom-

lardan sorumlu alerjenin tespiti daha yüksek oranlarda saptanabilir.

Literatürde mavi atlas sedir ağacı poleni ile taksonomik olarak genetik benzerliği olan Japon sedir ağacı (*Cryptomeria japonica*), Japonlarda mevsimsel alerjik rinit için en fazla orana sahip alerjen ağaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Japon sedir ağacı polenine duyarlı olan bireylerin %70'inde Japon selvi ağacı polen alerjisi de bulunmaktadır. 1980'li yıllardan 2000'li yıllara kadar gelindiğinde Japon sedir ağacı poleni alerjisi tam 2,6 kat artış göstermiştir. Yine mavi atlas sedir ağacına taksonomik olarak benzerlik gösteren Himalaya sedir ağacı (*cedrus deodara*) poleni alerjenitesi bildirilmiştir (11).

Son yıllarda literatürde yayınlanmış çalışmalarda sedir ağacı familyasının alerjenitesi araştırılmıştır (12-14). Mesela Belgrad şehrinde yapılan bir araştırmada *Cedrus atlantica*'nın yeşil alanlardaki dağılımı ve alerjik potansiyeli değerlendirilip doğrudan bir alerjenite oranı belirtilmeden bazı anaokullarında yaygın olduğunu ve polenlerinin alerjik reaksiyonlara neden olabileceği saptanmıştır (15). İspanya'dan yapılan bir çalışmada ise *Cedrus atlantica* dâhil olmak üzere kozalaklı ağaç polenlerine karşı alerjik duyarlılık oranla-



rı incelenmiştir. Çalışma, bu bölgede yaşayan kişilerin yaklaşık %10-15'inin *Cedrus atlantica* polenlerine karşı alerjik olduğunu ortaya koymuştur (12).

Son yıllarda, iklim değişikliğinin etkisi daha hissedilir hale gelmiştir. Bu etki ile polen mevsimlerinin uzamış ve polen yoğunluğunun arttığı gözlemlenmiştir (16). Özellikle İstanbul gibi yoğun kentleşmiş bölgelerde, hava kirliliği de polenlerin alerjenitesini artırabilir. Bu durum, çalışmanın bulgularıyla uyumlu olarak, mavi atlas sedir poleninin daha fazla sayıda kişide semptomlara yol açabileceğini düşündürmektedir. İstanbul bölgesindeki iklim değişikliklerinin bu bulgular üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmak için daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Alerjik rinit, sadece bireysel bir sağlık sorunu değil, aynı zamanda halk sağlığı açısından da önemli bir konudur. Son yıllarda yapılan araştırmalar, alerjik rinitin iş gücü kaybına ve yaşam kalitesinde düşüşe yol açabileceğini özellikle de çalışma günleri kaybı ve sağlık hizmetleri üzerindeki yüke yol açmaktadır (17). İstanbul'da mevsimsel alerjik rinitin halk sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri ve bu alerjinin toplumsal maliyeti nedeniyle daha fazla bilgi edinebilmek için mavi atlas sediri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Mavi atlas sedir ağacı gibi alerjenik potansiyele sahip ağaçların peyzaj düzenlemelerinde kullanımı, kentlerde alerji prevalansını etkileyebilir (18). Bu, özellikle park ve bahçelerde yoğun olarak bulunan ağaç türleri için önemlidir. İstanbul bölgesinde ve benzer şehirlerde, peyzaj yönetimi politikalarının alerjenik ağaç türleri göz önünde bulundurularak düzenlenmesi için bizim çalışmamızdaki gibi spesifik polen çalışmalarından elde edilen veriler önemlidir. Bu veriler ışığındaki düzenlemeler sayesinde, şehirlerde yaşayanların mevsimsel alerjik rinit semptomları azaltılabilir.

Çalışmamızın limitasyonları ise çalışma küçük bir grupta yapılmıştır. Rutin pratikte kullanılabiliyor olması için daha büyük vaka kontrol serilerinin olması bilimsel kanıt düzeyini arttıracaktır. Rutin bakılmayan olası alerjen olan diğer ağaç polenlerine karşı olan alerjenitenin ortaya konulması da çalışmamızda eksik kalmıştır. Son yıllarda, alerjik rinit tanısında moleküler alerji testleri ve bazofilik aktivasyon testi gibi yeni tanı yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler, özellikle deri prik testi ve nazal provokasyon testinin

sınırlamalarını aşmak için geliştirilmiştir (19). Mevcut çalışmamızda, nazal provokasyon testinin duyarlılığı yüksek olarak belirtilmiş olsa da, ileri araştırmalarda bazofilik aktivasyon testi veya moleküler alerji testlerinin kullanımı hakkında teknik yetersizlikler nedeniyle bu testler kullanılmadığı için mavi atlas sedir poleninin alerjenitesinde daha hassas yöntemlerin kullanımı eksik kaldı.

Sonuçta mevsimsel alerjik rinit olan hastalarda mavi atlas sedir ağacı poleninin alerjenitesi ile ilgili literatürdeki ülkemizdeki bilgiler ekibimizce ortaya koyulmaya çalışıldı. Bu çalışma, mavi atlas sediri polenlerinin mevsimsel alerjik rinitli hastalarda alerjenik etkilerini değerlendirmiştir. Elde edilen bulgular, mavi atlas sediri polenlerinin deri prik testi ve nazal provokasyon testi sonuçlarına dayanarak alerjenik potansiyelini ortaya koymaktadır. Çalışmada, bu polenlerin alerjik rinit semptomlarını tetikleyebilecek önemli bir kaynak olabileceği görülmüş, yerel alerjen test panellerine dâhil edilmesinin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Atlas sedir ağacı polenleri, alerjik rinitte semptomları başlatabilir veya var olanlar semptomları ağırlaştırabilir. Ticari alerjen panelinde yer almayan ağaç polenlerine duyarlılık saptanan hastalarda yerel bitki örtüsünde bulunan ağaç polenlerine duyarlılık olabileceği akla getirilmeli ve yerel ağaçların polenlerini kapsayan ticari paneller geliştirilmesi için iyi olabilir. Böylece semptomatik alerjik rinitte, alerjen tespiti yapılamayan hastalarda, şikayetlerin ortaya çıkmasına yol açan sorumlu alerjenler saptanabilir ve bu etkenlere spesifik tedavi yolu için yardımcı olabilir. Halk sağlığı açısından önemli olan ve iş gücü kaybına yol açan bu hastalık için spesifik bilgiler ışığında peyzaj düzenlemeleri yapıp alerjik rinit ile olan mücadelede adımlar atılabilir.

Sonuçların, çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılıkları ortaya koyduğu ve alerjenite değerlendirmelerinde yerel bitki türlerinin dikkate alınması gerektiğini gösterdiği görülmüştür. Ancak, daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalar ve ileri tanı yöntemlerinin dâhil edilmesi, mavi atlas sediri polenlerinin alerjenite potansiyelinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Gelecekte yapılacak çalışmaların, bu alerjinin halk sağlığı üzerindeki etkilerini ve semptom yönetimi üzerindeki olası katkıları daha detaylı değerlendirmesi beklenmektedir.



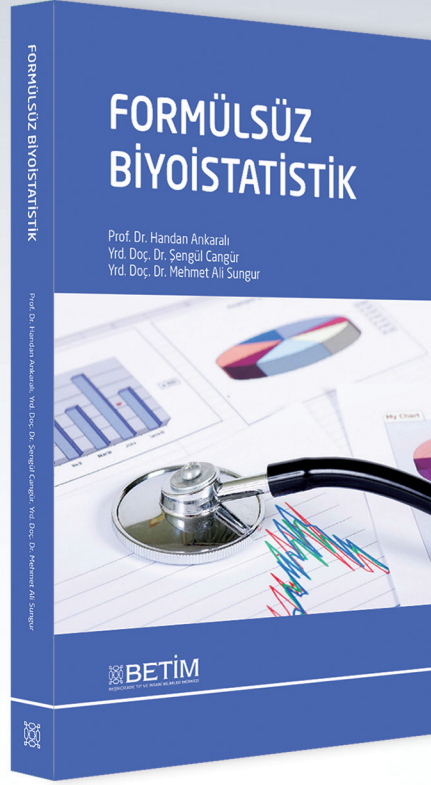
Bu sonuçlar, hem bireysel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine hem de bölgesel sağlık politikalarının düzenlenmesine ışık tutabilecek niteliktedir. Çalışmanın sınırlamaları göz önünde bulundurularak daha kapsamlı araştırmalar yapılması önerilmektedir.

### Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. Allergy. 1994;49(19 Suppl):1-34.
2. Lierl MB. Allergy of the upper respiratory tract. In: Manual of allergy and immunology. New York: Springer; 1995. p. 124-35.
3. Ricketti AJ. Allergic rhinitis. In: Allergic Disease. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 250-68.
4. The impact of allergic rhinitis on quality of life and other airway diseases. Summary of a European conference. Allergy. 1998;53(41 Suppl):1-31.
5. Howarth PH. Seasonal and perennial allergic rhinitis. In: Allergy and allergic diseases. London: Blackwell Science; 1997. p. 145-63.
6. Mackay IS, Durham SR. The classification and diagnosis of rhinitis. In: Allergy and allergic diseases. London: Blackwell Science; 1997. p. 167-89.
7. Erdenen F. Solunum yolu allerjilerinde aeroallerjenlere karşı duyarlılığın araştırılması. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi; 1994.
8. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. J Clin Pathol. 1982;35(3):357-9.
9. Shakib F, Schulz O, Sewell H. A mite subversive: cleavage of CD23 and CD25 by Der p 1 enhances allergenicity. Immunol Today. 1998;19(7):313-6.
10. Pijut PM. Cedrus- The True Cedars. J Arboric. 2000;26(4):175-82.
11. Aira MJ, Rodríguez-Rajo FJ, Fernández-González M, Jato V. Airborne pollen of ornamental tree species in the NW of Spain. Environ Monit Assess. 2011;173(1-4):765-75.
12. Domínguez-Ortega J, López-Matas MÁ, Alonso MD, et al. Prevalence of allergic sensitization to conifer pollen in a high cypress exposure area. Allergy Rhinol (Providence). 2016;7(4):200-6.
13. Sabariego S, García-Ventura C, Cariñanos P. Estimating the allergenic potential of urban green areas in the city of Madrid (Spain). Aerobiologia. 2021;37:123-35.
14. Altuner EM, Çeter T, Alpas H. High hydrostatic pressure processing: a method having high success potential in pollen protein extraction. High Pressure Res. 2012;32(3):435-44.
15. Vicentić S, Kanjevac B, Petrović J, Krstić M. Analysis of dendroflora on the green areas of some kindergartens in Belgrade (Serbia). Int J Biometeorol. 2017;61:675-83.
16. Ziska L, Knowlton K, Rogers C, et al. Recent warming by latitude associated with increased length of ragweed pollen season in central North America. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(10):4248-51.
17. Blaiss MS. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. Allergy Asthma Proc. 2010;31(5):375-80.
18. Rodríguez A, Rapp A, Jiménez-Ortiz M. Spatial and temporal analysis of airborne pollen concentrations of selected trees in an urban area. Aerobiologia. 2013;29:89-97.
19. Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. J Invest Allergol Clin Immunol. 2009;19 Suppl 1:19-24.



# Formülsüz Biyoistatistik

Handan Ankaralı - Şengül Cangür - Mehmet Ali Sungur

Biyoistatistik yöntem ve prensiplerden yararlanırken önemli olan, doğru veriyi seçmek, doğru yerde kullanmak, doğru yöntemlerle değerlendirmek ve elde edilen sonuçları doğru bir şekilde sunmaktır. Bu bilgiler ışığında ve günümüz teknolojisi sayesinde elle çözüme neredeyse hiç ihtiyaç duyulmadığı gerçeğinden hareketle, bu kitapta yalın bir anlatım tekniği seçilmiş ve formül vermemek tercih edilmiştir. Bu anlatım tekniğiyle, biyoistatistik bilimi ve araçlarını, korkulacak bir bilim dalı olmaktan çıkararak sevilen ve ilgi duyulan bir bilim haline getirmek, ayrıca araştırmacıların temel düzeyde istatistik değerlendirmelerini yapabilecek donanıma sahip olmalarını sağlamak, en azından nerede yardım almaları gerektiği konusunda bilinç düzeylerini artırmak amaçlanmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

# Evaluation of varicella zoster virus IgM, IgG and avidity results used in the diagnosis of varicella zoster virus

Varisella zoster virüs tanısında kullanılan varisella zoster virüs IgM, IgG ve avidite sonuçlarının değerlendirilmesi

## Abstract

**Aim:** Varicella zoster virus (VZV) is a disease that is rapidly transmitted through the respiratory tract and has a high seroprevalence worldwide. This study aimed to evaluate the results of VZV IgM, VZV IgG and VZV avidity serological tests studied in our laboratory.

**Methods:** In this study, the VZV IgM, VZV IgG, and VZV avidity test results in serum samples sent to our laboratory for preliminary diagnosis or screening of chickenpox between November 2019 and December 2024 were retrospectively examined. Kruskal-Wallis and Chi-Square tests were used to evaluate the results according to mean age, gender, and years.

**Results:** In this study, VZV IgG positivity was found to be 88.5% (2721/3074) and VZV IgM positivity was found to be 5.2% (51/990). VZV IgG negativity was found to be 7.8% (122/1569) in females of childbearing age, and 7% (4/57) in elderly individuals over 65 years of age. In only three of the 29 samples in which both IgG and IgM were requested and both were found positive, the avidity test was performed and found to be high avidity. No low avidity result was detected. No statistical significant difference was detected between the patients whose VZV IgM and VZV IgG results were positive, negative or borderline values according to gender and age means. In addition, no statistical significant difference was detected between the years in terms of VZV IgM and VZV IgG results.

**Conclusion:** Despite the high positivity of VZV IgG, antibody screening with VZV IgG can be recommended for high-risk groups. In addition, it was considered appropriate to study the VZV avidity test as a reflex test in laboratories.

**Keywords:** Avidity; immunoglobulin M; varicella-zoster virus

## Öz

**Amaç:** Varisella zoster virüs (VZV), solunum yoluyla hızlı şekilde bulaşan ve dünya genelinde seroprevalansı yüksek olan bir hastalıktır. Bu çalışmada laboratuvarımızda çalışılan VZV IgM, VZV IgG ve VZV avidite serolojik testlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmada, Kasım 2019-Aralık 2024 tarihleri arasında laboratuvarımıza suçiçeği ön tanısı ya da tarama amacıyla gönderilen serum örneklerinde çalışılan VZV IgM, VZV IgG ve VZV avidite test sonuçları retrospektif olarak incelendi. Sonuçların yaş ortalamalarına, cinsiyete ve yıllara göre değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis ve Ki-Kare testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmada, VZV IgG pozitifliği %88,5 (2721/3074), VZV IgM pozitifliği %5,2 (51/990) olarak saptanmıştır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda VZV IgG negatifliği %7,8 (122/1569), 65 yaş üstü yaşlı bireylerde de bu oran %7 (4/57) olarak saptanmıştır. IgG ile IgM istemi birlikte yapıp her ikisi de pozitif saptanan 29 örneğin sadece üçünde avidite testi çalışılmış ve yüksek avidite olarak bulunmuştur. Düşük avidite sonucu saptanmamıştır. VZV IgM ve VZV IgG sonucu pozitif, negatif ya da ara değer saptanan hastalar arasında cinsiyete ve yaş ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca yıllar arasında da VZV IgM ve VZV IgG sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** VZV IgG pozitifliği yüksek olmakla birlikte, riskli gruplarda VZV IgG ile antikor taramasının yapılması önerilebilmektedir. Ayrıca VZV avidite testinin laboratuvarlarda refleks test olarak çalışılmasının uygun olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Avidite; immünglobulin M; varisella-zoster virüsü

## Emel Caliskan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Microbiology, Health Practice and Research Center, Düzce University

Received/Geliş : 17.02.2025

Accepted/Kabul: 14.04.2025

DOI: 10.21673/anadoluklin.1641218

Corresponding author/Yazışma yazarı

Emel Caliskan

Düzce Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Düzce, Türkiye.

E-mail: emelcaliskan81@yahoo.com.tr

## ORCID

Emel Çalışkan: 0000-0002-9451-7865

## INTRODUCTION

Varicella-zoster virus (VZV), an alphaherpesvirus of the Orthoherpesviridae family, is the causative agent of chickenpox in humans and is common worldwide (1). It can be transmitted rapidly through the respiratory tract (2). VZV infections usually occur in early childhood and can remain dormant in the anglic sensory neurons for many years. It can then be reactivated and cause shingles (herpes virus) (3).

In our country, VZV vaccine was included in the national vaccination program in 2013, as a single dose for 12-month-old infants. Since then, it has been reported that the incidence of chickenpox, especially in children under 5 years of age, has decreased significantly (4). Although the incidence of primary infection has decreased, herpes virus activation can still be observed in individuals with immune system defects due to factors such as human immunodeficiency virus (HIV) infection, advanced age, and diabetes mellitus (5-7). Determining previous VZV infection in patient groups receiving immunosuppressive therapy is important to rapidly detect reactivation.

Additionally, VZV, which is usually a mild infection in childhood, can also cause serious complications in pregnant women, older adults, and immunocompromised individuals who have undergone organ transplantation or have hematological malignancies (8).

Since antiviral agents such as acyclovir and valacyclovir can be used in treatment, it is important to make the diagnosis correctly (3). Although diagnosis is made with clinical findings such as disease history and skin lesions in typical cases, laboratory tests with different sensitivities should be used in the diagnosis of atypical cases and at-risk patients (9). Among the variable diagnostic tools used to detect VZV infection include, fluorescent-antibody-to-membrane-antigen (FAMA) test, the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), as well as PCR (10).

The aim of this study was to contribute to epidemiological data and to evaluate the ELISA tests used in the diagnosis of VZV infection from a laboratory perspective. In addition, the age and gender status of patients with positive and negative VZV antibodies were examined, and the vaccination requirements of females of childbearing age and the elderly were investigated.

## MATERIAL AND METHODS

All VZV IgM, VZV IgG and VZV avidity results studied in patient serum samples sent to our laboratory from various clinics between November 2019 and December 2024 for the purpose of chickenpox preliminary diagnosis or antibody screening were retrospectively examined. If more than one serum sample was sent from the same patient, one result from that patient was included in the study. Age and gender of the patients were recorded from the hospital documentation system.

Serum samples were studied with the microelisa method using the Anti-VZV Glycoprotein ELISA IgM and Anti-VZV ELISA IgG, Avidity determination of IgG antibodies against VZV (Euroimmun, Germany) kit. In accordance with the manufacturer's recommendations: In the semiquantitative evaluation for VZV IgG and VZV IgM;  $<0.8$  IU/l = negative,  $\geq 0.8$  to  $<1.1$  = borderline,  $\geq 1.1$  = positive. For VZV avidity, relative avidity index percentage;  $<40\%$  = low avidity,  $\geq 40\%$  to  $<60\%$  = borderline,  $\geq 60\%$  = high avidity.

This study was approved by the Düzce University Faculty of Medicine Non-invasive Health Practices Ethics Committee (date: 16.12.2024, decision no: 2024/259).

## Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences software for Windows, version 22.0, was used for the statistical analysis (SPSS, Chicago, IL, USA). Chi-square test was used to determine the relationship between test positivity and gender and years; Kruskal-Wallis test was used to examine the relationship between test positivity and mean age.  $p < 0.05$  was considered significant.

## RESULTS

The study included 3074 VZV IgG, 990 VZV IgM, and 62 VZV avidity test results. Among the 3074 patients considered for VZV IgG testing, 1956 (64%) were female and 1118 (36%) were male, and no statistical difference was found between patients who were found to be positive, borderline, or negative in terms of gender and mean age ( $p=0.146$ ,  $p=0.488$ , respectively). Among the 990 patients considered for VZV IgM

**Table 1.** Distribution of VZV IgM, VZV IgG and VZV avidity test results according to age and gender

|                     |                |      |      | Median age, (IQR) | Mean age± SD | Gender [n(%)] |          |
|---------------------|----------------|------|------|-------------------|--------------|---------------|----------|
|                     |                | n    | %    |                   |              | Female        | Male     |
| VZV IgG<br>(n=3074) | Positive       | 2721 | 88,5 | 25 (11,00)        | 32,25±1,39   | 1728 (88)     | 993 (89) |
|                     | Borderline     | 131  | 4,3  | 24 (13,00)        | 30,77±1,13   | 93 (5)        | 38 (3)   |
|                     | Negative       | 222  | 7,2  | 24 (4,00)         | 27,20±0,83   | 135 (7)       | 87 (8)   |
|                     | <i>p value</i> |      |      | 0,488             |              | 0,146         |          |
| VZV IgM<br>(n=990)  | Positive       | 51   | 5,2  | 35 (22,50)        | 39,06±2,37   | 28 (5)        | 23 (5)   |
|                     | Borderline     | 26   | 2,6  | 36 (24,25)        | 41,57±3,20   | 13 (3)        | 13 (3)   |
|                     | Negative       | 913  | 92,2 | 40 (24,00)        | 42,03±0,51   | 497 (92)      | 416 (92) |
|                     | <i>p value</i> |      |      | 0,252             |              | 0,902         |          |

n: Number, %: Percentage, IQR: Interquartile Range, SD: Standart deviation, VZV: Varicella zoster virus, Ig: Immunoglobulin

**Table 2.** Distribution of VZV IgM, VZV IgG and VZV avidity test results by year \*

|                       |              | 2019 |     | 2020 |     | 2021 |     | 2022 |     | 2023 |    | 2024 |    | <i>p value</i> |
|-----------------------|--------------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|----|------|----|----------------|
|                       |              | n    | %   | n    | %   | n    | %   | n    | %   | n    | %  | n    | %  |                |
| VZV IgG<br>(n=3074)   | Positive     | 143  | 92  | 335  | 86  | 585  | 91  | 539  | 86  | 619  | 86 | 491  | 91 | 0,231          |
|                       | Borderline   | 2    | 2   | -    | -   | 14   | 2   | 43   | 7   | 54   | 8  | 17   | 3  |                |
|                       | Negative     | 10   | 6   | 53   | 14  | 41   | 7   | 41   | 7   | 45   | 6  | 32   | 6  |                |
| VZV IgM<br>(n=990)    | Positive     | 5    | 8   | 3    | 5   | 5    | 2   | 5    | 2   | 25   | 12 | 7    | 5  | 0,125          |
|                       | Borderline   | -    | -   | -    | -   | 9    | 4   | 9    | 3   | 7    | 3  | 1    | 1  |                |
|                       | Negative     | 56   | 92  | 62   | 95  | 219  | 94  | 247  | 95  | 184  | 85 | 139  | 94 |                |
| VZV Avidity<br>(n=62) | High avidite | 34   | 100 | 7    | 100 | 1    | 100 | 8    | 100 | 3    | 75 | 7    | 88 |                |
|                       | Borderline   | -    | -   | -    | -   | -    | -   | -    | -   | 1    | 25 | 1    | 12 |                |

\*: Since the number of samples in 2018 was small, it was not included in the comparison.

n: Number, %: Percentage, VZV: Varicella zoster virus, Ig: Immunoglobulin

**Table 3.** Results of patients who had VZV IgG and VZV IgM testing requests made at the same time (n=524)

|              | IgM Positive | IgM Negative |
|--------------|--------------|--------------|
| IgG Positive | 29           | 462          |
| IgG Negative | 3            | 30           |

testing, 538 (54%) were female and 452 (46%) were male, and no statistical difference was found between patients who were found to be positive, borderline, or negative in terms of gender and mean age ( $p=0.902$ ,  $p=0.252$ , respectively). Among the 62 patients considered for VZV avidity testing, 60 (96.8%) were high and 2 (3.2%) were borderline. No low avidity results were detected. The distribution of VZV IgM and VZV IgG test results by age and gender is shown in Table 1.

VZV IgG negativity was found to be 7.8% (122/1569) in females of between 19-45 years of age,

and 7% (4/57) in elderly individuals over 65 years of age.

When the distribution of VZV IgM and VZV IgG test results according to year was examined, no statistical difference was found between years in terms of positivity, borderline or negativity (Table 2).

A total of 524 patients were asked to have VZV IgG and VZV IgM tests, and three of these patients had IgM positivity alone (Table 3). Only one of these three patients had clinical findings and no immunosuppression was present. The ages and genders of these pa-



tients were 23, 24, 26 and female, female, male, respectively. Of the 29 patients who tested positive for both IgM and IgG, only three had VZV avidity testing, and all three had high avidity. VZV avidity test was studied in a total of 62 patients, and the clinics requested avidity testing alone in four patients, with IgG in nine patients, with IgM in 12 patients, and simultaneously with IgG and IgM in 37 patients.

## DISCUSSION AND CONCLUSION

Chickenpox is a common infectious disease worldwide that usually causes a mild disease in childhood (11). With vaccination programs, VZV IgG positivity occurs from an early age, and possible complications of the disease are protected against (12). In a seroprevalence study conducted in Italy using the ELISA method, the VZV IgG positivity rate was 91.6%, and when compared with studies conducted before 2017, when vaccination was made mandatory for newborns, it was shown that antibody positivity increased significantly in children aged 6-9 (11). In a study conducted in pregnant women in India, where there is no national vaccination program, a seronegative rate of 22.2% was reported (13). In a study investigating antibody positivity in healthcare workers in our country, VZV IgG seropositivity was determined as 93.7%, while this rate was determined as 90.5% in a study conducted in students aged 14-18 (14,15). In a study conducted in Izmir between 2009-2010, the reported seropositivity rate was 94.3%, while in another study conducted in Izmir between 2011-2015, this rate was reported as 72.2% (16,9). In this study, the VZV IgG positivity rate was determined to be 88.5%, which is consistent with the literature. In addition, no statistical difference was detected between the antibody levels between 2019-2024.

Nowadays, there has been an increase in the number of conditions that result in immune suppression, including immunosuppressive treatments, organ transplants, malignant neoplasms, and HIV. Therefore, although the primary infection due to VZV, varicella, has decreased due to vaccination, shingles due to reactivation can be seen and can cause serious complications (17,18). Therefore, it is important to ensure correct diagnosis and treatment. In laboratory

diagnosis of VZV infection, the most sensitive method is to detect viral DNA by PCR from skin vesicles, saliva, and cerebrospinal fluid if there are neurological symptoms. Although the detection of VZV antigens from vesicles by the direct immunofluorescent antibody (DFA) method is a rapid and specific method, its sensitivity is reported to be lower than PCR. ELISA or FAMA are the most commonly used tests as screening tests for seroepidemiological studies or for determining individuals susceptible to VZV (1). The sensitivity of the FAMA method, which can also determine antibody titer, is over 95%, while the sensitivity of the ELISA method is reported as 63-76% (10,19). While virus isolation from a sample taken from a lesion is the gold standard method and detection of VZV DNA by PCR is a highly sensitive diagnostic method, VZV IgM, which is also easy to apply, is often preferred for diagnosing acute infection. Additionally, VZV IgG can be used to determine past infection, and VZV avidity test can be used to decide on reactivation, although standardization of the avidity test has not been achieved (9). In the diagnosis of perinatal VZV infection in newborns, it is recommended to detect viral DNA by VZV PCR instead of serological tests due to low sensitivity (20). Kayın et al. determined the VZV avidity result of 15 cases who were not clinically considered to have chickenpox but were positive when the VZV IgM test was repeated, and two cases who had a chickenpox clinic and were found to have positive VZV IgM tests as high avidity, and concluded that the VZV IgM and IgG avidity EIA tests are of limited benefit in the diagnosis of acute infection (9). In this study, only one of the three patients who were IgM positive but IgG negative had clinical findings of acute VZV. This suggests that the IgM test may be false positive, consistent with the literature. In this study, it was observed that only three of the patients who were found to have positive IgM and IgG tests were tested for avidity. This situation shows the importance of clinic-laboratory collaboration. In addition, in order to ensure that physicians correctly request the VZV avidity test, it was considered appropriate to study the avidity test in the laboratory only on patients who are both VZV IgM and VZV IgG positive as a reflex test.

Since there is a risk of complications for both the mother and the fetus during pregnancy, it is important

for women of childbearing age to be vaccinated or to have had the disease before pregnancy to protect against the infection. Balbi et al. found VZV IgG positivity to be 93.33% in their VZV seroprevalence study among healthcare workers and medical students and found no statistically significant difference between male and female (21). Likewise, Bechini et al. found 84.5% VZV IgG positivity in their study and found no statistically significant difference between male and female (22). Similarly, in this study, VZV IgG negativity was found to be 7% in females (7.8% in females of between 19-45 years of age). Considering that exposure to VZV infection during pregnancy may cause fetal and maternal complications, it was considered important to investigate VZV IgG in women of childbearing age.

The limitations of our study are that the clinical conditions of the patients are unknown since the findings only include laboratory data, and that the tests were not performed using methods such as PCR or FAMA other than ELISA.

In conclusion, since the vaccine has been in our national vaccination program for 12 years, it is still important to screen for VZV IgG in susceptible individuals. In clinically at-risk cases, when it is necessary to confirm the diagnosis, it will be useful to apply the PCR method together with VZV IgM and avidity tests.

### Conflict of interest and financial disclosure

The author declares that she has no conflict of interest to disclose. The author also declares that she did not receive any financial support for the study.

### Acknowledgement

The author would like to thank PhD student Mohamad Al-Thanie Paudac (Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Düzce University, Türkiye) for contribution.

## REFERENCES

- Atılan K. Varicella-zoster virus infections: Epidemiology, diagnosis and vaccine safety. *Life Med Sci.* 2024;3(1):5-15.
- Yavaşoğlu İ, Arslan E, Gök M, Kurna R. Adult Herpes Zoster: Case Series and Review. *Uludağ Tıp Derg.* Eylül 2008;34(3):123-5.
- Badur S, Senol E, Azap A, et al. Herpes Zoster Burden of Disease and Clinical Management in Turkey: A Comprehensive Literature Review. *Infect Dis Ther.* 2023;12(8):1937-54.
- Soysal A, Gönüllü E, Yıldız İ, Karaböcüoğlu M. Incidence of varicella and herpes zoster after inclusion of varicella vaccine in national immunization schedule in Turkey: time trend study. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(3):731-7.
- Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S429-2.
- Thompson RR, Kong CL, Porco TC, Kim E, Ebert CD, Acharya NR. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Changing Incidence Rates From 1994 to 2018 in the United States. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e3210-7.
- Huang CT, Lee CY, Sung HY, Liu SJ, Liang PC, Tsai MC. Association Between Diabetes Mellitus and the Risk of Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):586-97.
- Öcal Demir S, Kepenekli Kadayıfçı E, Karaaslan A, et al. The role of acyclovir in the treatment of herpes zoster virus infections in immunocompromised children. *J Pediatr Inf.* 2015;9:142-6.
- Kayın M, Alagöz ÇY, Zeytinoğlu A, Altuğlu İ. Evaluation of varicella zoster virus serologic test results in patients admitted to Ege University Faculty of Medicine. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2017;47(4):185-9.
- Pan D, Wang W, Cheng T. Current methods for the detection of antibodies of varicella-zoster virus: A review. *Microorganisms.* 2023;11(2):519.
- Gabutti G, Grassi T, Bagordo F, et al. Sero-Epidemiological Study of Varicella in the Italian General Population. *Vaccines (Basel).* 2023;11(2):306.
- Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(3):645-57.
- Inbaraj LR, Chandrasingh S, Arun Kumar N, Suchitra J, Manesh A. High susceptibility to varicella among urban and rural pregnant women in South India: a brief report. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e63.
- Karadeniz A, Akduman Alaşehir E. Seroepidemiology of hepatitis viruses, measles, mumps, ru-

- bella and varicella among healthcare workers and students: Should we screen before vaccination?. *J Infect Public Health*. 2020;13(4):480-4.
15. Ödemiş İ, Köse Ş, Akbulut İ, Albayrak H. Seroprevalence of measles, mumps, rubella, and varicella zoster virus antibodies among healthcare students: Analysis of vaccine efficacy and cost-effectiveness. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(6):525-31.
16. Kose S, Mandiracioglu A, Senger SS, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the prevaccine era: a population-based study in Izmir, Turkey. *J Infect Public Health*. 2013;6(2):115-9.
17. Lee CJ, Savani BN, Ljungman P. Varicella Zoster Virus Reactivation in Adult Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation: How Do We Best Protect Our Patients?. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(9):1783-7.
18. Arumugam I, Rajasekaran SS, Gopalakrishnan K, et al. Diagnostic value of anti-VZV IgG in neurological diseases among varicella unvaccinated individuals. *J Neurovirol*. 2024;30(3):327-35.
19. Breuer J, Schmid DS, Gershon AA. Use and limitations of varicella-zoster virus-specific serological testing to evaluate breakthrough disease in vaccinees and to screen for susceptibility to varicella. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S147-51.
20. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG*. 2011;118(10):1155-1162.
21. Balbi O, Baldi S, Rizza S, Pietroiusti A, Perrone S, Coppeta L. Seroprevalence survey for Varicella among healthcare workers and medical students in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(2):372-6.
22. Bechini A, Del Riccio M, Salvati C, et al. Seroprevalence Assessment of Anti-Varicella Antibodies among Adults in the Province of Florence (Italy). *Vaccines (Basel)*. 2024;12(9):1056.

# Pelvik organ prolapsusu olan kadınlarda semptomatik rahatsızlık düzeyi ile temporomandibular ekleme ait parametrelerin ilişkisinin incelenmesi

Examination of the relationship between symptomatic discomfort level and temporomandibular joint parameters in women with pelvic organ prolapse

## Öz

**Amaç:** Çalışmamızın amacı, pelvik organ prolapsusu (POP) olan kadınlarda temporomandibular ekleme (TME) ait parametrelerin semptomatik rahatsızlık düzeyi üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

**Yöntemler:** Tanımlayıcı epidemiyolojik araştırma olarak planlanan çalışmamıza, uzman bir hekim tarafından POP tanısı alan 50 kadın dâhil edildi. Katılımcıların POP'a ilişkin semptomatik rahatsızlık düzeyi "Pelvik Organ Prolapsusu Distres Envanteri-6 (POPDE-6)" ile değerlendirildi. TME'ye ait parametreler kapsamında masseter kası üzerindeki tetik nokta varlığı palpasyon yöntemi ile, TME'ye ait hareketlerin değerlendirilmesi cetvel ile, TME'nin fonksiyon kısıtlılığı ise "Çenenin Fonksiyon Kısıtlanma Skalası-20 (ÇFKS-20)" ile bir kereye mahsus olmak üzere değerlendirildi. İstatistiksel analiz, POPDE-6 bağımlı değişken, TME'ye ait parametreler ise bağımsız değişkenler olarak ele alınarak çoklu regresyon analizi ile gerçekleştirildi.

**Bulgular:** ÇFKS-20'nin POPDE-6 üzerinde istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir etkisi ( $p=0,008$ ,  $B=0,386$ ); sol lateral hareketin ise POPDE-6 üzerinde negatif yönde anlamlı bir etkisi ( $p=0,012$ ,  $B=-0,472$ ) bulunurken, TME ait diğer parametrelerin POPDE-6 üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları, TME'ye ait parametrelerin POP'a ait semptomatik rahatsızlık düzeyi üzerinde farklı etkiler göstermesi nedeniyle, klinikte POP tanısı alan bireylerde TME'ye ait parametrelerin de değerlendirilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Kadın; pelvik organ prolapsusu; pelvik taban; temporomandibular eklem

## Abstract

**Aim:** The aim of this study was to investigate the effect of temporomandibular joint (TMJ) parameters on the level of symptomatic discomfort in women with pelvic organ prolapse (POP).

**Methods:** 50 women diagnosed with POP by a specialist were included in this descriptive epidemiological study. The symptomatic discomfort level of the participants was evaluated with the "Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory-6 (POPDI-6)". Within the scope of the parameters of TMJ, the presence of a trigger point on the masseter muscle is determined by palpation method, TMJ movements by a ruler, and the functional limitation of TMJ is measured by "Jaw Function Limitation Scale-20 (JFLS-20)". It was evaluated on a one-time basis. Statistical analysis was carried out by multiple regression analysis, considering POPDI-6 as the dependent variable and TMJ parameters as independent variables.

**Results:** While ÇFKS-20 had a statistically significant positive effect on POPDE-6 ( $p=0,008$ ,  $B=0,386$ ); left lateral movement had a significant negative effect on POPDE-6 ( $p=0,012$ ,  $B=-0,472$ ), other TMJ parameters had no statistically significant effect on POPDE-6 ( $p>0,05$ ).

**Conclusion:** The results of this study emphasize the necessity of evaluating TMJ parameters in individuals diagnosed with POP in the clinic, since TMJ parameters have different effects on the symptomatic discomfort level of POP.

**Keywords:** Pelvic floor; pelvik organ prolapse; temporomandibular joint; women

Duygu Şahin Altaç<sup>1,2</sup>,  
Nebahat Uzunay<sup>3</sup>, Doruk  
Cevdi Katlan<sup>3</sup>, Türcan  
Akbayrak<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

<sup>3</sup> İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

<sup>4</sup> Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi

Geliş/Received : 08.05.2024

Kabul/Accepted: 28.12.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1480246

Yazışma yazarı/Corresponding author

Duygu Şahin Altaç

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.  
E-posta: ftzduygusahin@gmail.com

## ORCID

Duygu Şahin Altaç: 0000-0002-2914-7976  
Nebahat Uzunay: 0000-0003-0003-3972  
Doruk Cevdi Katlan: 0000-0003-4484-0549  
Türcan Akbayrak: 0000-0001-5840-5252

## GİRİŞ

Pelvik organ prolapsusu (POP); uterus, mesane, ince bağırsak ve rektum gibi pelvik organların, bulundukları konumdan aşağı yani vajina içine doğru yer değiştirdiği, aynı zamanda vajinal ön-arka duvarın ya da vajina apeksinin sarkması/herniasyonu ile karakterize bir problemdir (1). Pelvik taban disfonksiyonunun bir bileşeni olan POP, 20-59 yaş arası kadınların %30'unun, 50 yaş üzeri kadınların ise yarısından fazlasının kliniğe başvuru sebebidir (2). Irk, yaş, gebelik, parite, doğum şekli gibi obstetrik faktörler, menopoz, histerektomi gibi geçirilmiş operasyonlar, özellikle öksürüğe sebebiyet veren astım ve KOAH gibi kronik hastalıklar, konstipasyon gibi parametreler POP için tanımlanmış en bilindik risk faktörleridir (3). Son yıllarda literatürdeki çalışmalar bu risk faktörlerine ek olarak, POP gibi pelvik tabandaki herhangi bir bozukluğun fasyal iletişim yoluyla vücudun diğer bölgelerindeki patolojilerin yansımından da kaynaklanabileceğine işaret etmektedir (4-6).

Tim ve arkadaşları pelvik tabanın fasyalar yoluyla servikal bölgeye ve yüze kadar uzanan bağlantıları olduğunu, bu nedenle pelvik taban disfonksiyonlarının çiğneme kaslarına, temporomandibular eklem (TME) ve ilişkili yapılara ait bir dizi klinik problemi ifade eden temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMD) etiyojisinde orta derecede kanıtla işaret edilen bruksizm ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (4). Benzer şekilde, Dos Santos Conceicao ve ark. yaptıkları sistematik derlemede irritable bağırsak sendromu ve kronik pelvik ağrının sıklıkla TMD ile ilişkili komorbiditeler olduğuna ve bu komorbiditeler arasındaki bağlantının da fasyal yollar aracılığıyla aktarılan duygusal stres kaynaklı olabileceğine dikkat çekmiştir (5). Bu çalışmalara ek olarak, Christensen ve ark. ise spinal eğrilikler ile ilişkili patolojileri araştırdıkları sistematik derlemede, sagittal omurga eğriliklerinin ve eğriliklerde yaşanan patolojilerin POP ve TMD ile orta düzeyde kanıtla ilişkili olduğunu bildirmiştir (6).

Pelvik taban ile TME arasındaki ilişkiye işaret eden tüm bu çalışmalara rağmen, yaptığımız araştırma sonucunda literatürde direkt olarak bu konuya odaklanılarak ilişkilerin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu amaçla çalışmamızda, POP'lu kadınlarda TME'ye ait parametrelerin semptomatik rahatsızlık düzeyi üzerindeki etkisinin incelenmesini amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Mart 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında başvuran 50 POP'lu kadın ile gerçekleştirildi. Bu çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınan (tarih: 10.03.2023 ve karar no: 2023/64) etik kurul izni ile ve katılımcıların yazılı onamı alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya "Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q)"e göre uzman bir hekim tarafından POP tanısı alan, okur-yazar, çalışmaya katılmaya gönüllü, 20-50 yaş arasında bulunan 50 kadın dâhil edildi. Gebelik, menopoz, kooperasyon problemi, aktif kanser öyküsü, üriner enfeksiyon varlığı ve pelvik taban fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir nörolojik, ortopedik veya metabolik hastalık varlığı olan kadınlar ise çalışma dışı bırakıldı. Katılımcıların yaş, boy, kilo, vücut kütle indeksi (VKİ), TME'ye ait kilitlenme geçmişi ve klik varlığı, POP evrelerine ait bilgiler kaydedildi.

POP-Q değerlendirmesi, hasta litotomi pozisyonunda yatarak üzerine santimetre değerleri çizilmiş bir abeslang yardımı ile gerçekleştirilir. Belirlenen referans noktalar ölçülerek en çok prolabe olan yani en aşağıdaki noktaya göre evreleme gerçekleştirilir. evre 0: normal bir pelvik taban desteğini; evre 1: prolabe olan kısmın en distalinin hymen'in 1 cm yukarısında olduğunu; evre 2: prolabe olan kısmın en distalinin hymen'in 1 cm yukarı ve 1 cm aşağısındaki aralıkta olduğunu; evre 3: prolabe olan kısmın en distalinin hymen'in 1 cm aşağısında ve total vajinal uzunluğun -2 cm'den daha az prolabe olduğunu; evre 4: prolabe olan kısmın en distalinin hymen'in 1 cm aşağısında ve total vajinal uzunluğun -2 cm'den daha fazla prolabe olduğunu göstermektedir. Çalışmamıza POP-Q değerlendirmesinde göre evre 1 ve üzeri POP tanısı alan kadınlar dâhil edilmiştir (7).

Katılımcıların semptomatik rahatsızlık düzeyi değerlendirilmesi Toprak Celenay ve ark. (2012) tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan "Pelvik Taban Distres Envanteri-20"nin alt parametrelerinden biri olan "Pelvik Organ Prolapsusu Distres Envanteri-6 (POPDE-6)" anketi ile subjektif olarak gerçekleştirildi. Katılımcılardan, toplam altı sorudan oluşan anketi şikayetin kendilerinde var olup



olmamasına göre “hayır (0)” ya da “evet” olarak; eğer cevapları evet ise şikayetlerinin kendilerini ne kadar rahatsız ettiğini “önemsiz (1), az (2), orta (3), çok (4)” şeklinde derecelendirilerek işaretleme yapmaları istendi. Anket sonucundan elde edilen skor ne kadar büyükse POP’a dair semptomatik rahatsızlık düzeyi de o kadar fazla anlamına gelmektedir (8).

TME’ye ait parametreler kapsamında masseter kası üzerindeki tetik nokta varlığı, TME’ye ait hareketler ve TME’nin fonksiyon kısıtlılığı değerlendirildi. Masseter kası üzerindeki tetik nokta varlığı palpasyon yöntemi ile değerlendirildi. Hem sağ, hem de sol masseter kasları boyunca palpasyon sırasında hissedilen nodüller için hastaya o noktada yayılan bir ağrısı olup olmadığı soruldu ve olumlu yanıt alınan olgular için tetik nokta varlığı “pozitif”, olumsuz yanıt alınan olgular ise tetik nokta varlığı “negatif” olarak kaydedildi (9).

TME’ye ait hareketler kapsamında maksimum ağız açıklığı ile sağ ve sol lateral hareketler değerlendirildi. Maksimum ağız açıklığı katılımcıların ağrı ve/veya rahatsızlık hissetse bile ağzını açabileceği mesafe olarak belirlendi ve maksiller-mandibular insizal kenarlar arasındaki mesafe ölçüldü. Sağ ve sol lateral hareketlerin ölçümü için ise üst ve alt santral kesici dişlerin orta noktaları arasındaki yatay mesafe ölçüldü. Her iki ölçüm de bir cetvel yardımıyla gerçekleştirildi ve değerler milimetre cinsinden kaydedildi (10).

TME’nin fonksiyon kısıtlılığının değerlendirilmesi için “Çenenin Fonksiyon Kısıtlanma Skalası-20 (ÇFKS-20)” kullanıldı. Bireyin son bir ay içerisinde, ölçekteki sekiz maddeden her birini “kısıtlanma yok (0)” ile “ciddi kısıtlanma (10)” arasında derecelendirerek işaretlemesi istendi. Anket sonucundan elde edilen skor ne kadar büyükse TME’nin fonksiyonelliğindeki kısıtlanma da o kadar fazla anlamına gelmektedir (11).

Tüm değerlendirmeler bir kereye mahsus olmak üzere gerçekleştirildi ve her bir hasta için değerlendirme süresi ortalama 15 dakika sürdü.

### **İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analizin gerçekleştirilmesi için Statistical Package for the Social Sciences 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Katılımcıların demografik bilgilerinin analizi için tanımlayıcı istatistik verileri (ortalama±standart sapma) kullanıldı. Bağımlı değişkenimiz semptomatik rahatsızlık düzeyi iken; ba-

ğımsız değişkenlerimiz masseter kası üzerindeki tetik nokta varlığı, TME’ye ait hareketler ve TME fonksiyon kısıtlılığı olarak belirlenerek, çoklu regresyon analizi yapıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki değişimini açıklayan R<sup>2</sup> değeri, beta katsayıları ve p değerleri kullanıldı (12).

## **BULGULAR**

Araştırmaya katılan bireylerin yaş ortalamaları 41,54±7,51 yıl, kilo ortalamaları 74,44±14,90 kg, boy ortalamaları 161,12±5,72 cm, VKİ ortalamaları 28,60±5,08 kg/m<sup>2</sup> idi (Tablo 1). Katılımcıların 15’inde (%30) sol TME’de klik sesi var iken, 17’sinde (%34) sağ TME’de klik sesi vardı. Buna ek olarak katılımcıların yalnızca 3’ü (%6) daha önce çene eklemlerinde kilitlenme meydana geldiğini bildirdi. Ayrıca, katılımcıların 15’i (%30) evre 1 POP, 28’i (%56) evre 2 POP ve 7’si (%14) evre 3 POP tanısı aldı (Tablo 2).

ÇFKS-20’nin POPDE-6 üzerinde istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir etkisi (p=0,008, B=0,386); sol lateral hareketin ise POPDE-6 üzerinde negatif yönde anlamlı bir etkisi (p=0,012, B=-0,472) bulunurken, TME’ye ait diğer parametrelerin POPDE-6 üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı (p>0,05) (Tablo 3).

## **TARTIŞMA VE SONUÇ**

POP’lu kadınlarda TME’ye ait parametrelerin semptomatik rahatsızlık düzeyi üzerindeki etkisini incelediğimiz bu çalışmada, semptomatik rahatsızlık düzeyi üzerinde TME fonksiyon kısıtlılığının anlamlı ve pozitif yönlü bir etkisi, TME’ye ait sol lateral hareketin ise anlamlı ve negatif yönlü bir etkisi olduğu bulundu. Bu sonuç, TME fonksiyon kısıtlılığında bir artışın meydana gelmesinin ve sol lateral harekette bir azalma meydana gelmesinin, POP’ta yaşanan semptomatik rahatsızlık düzeyinde de artış meydana getirdiğini göstermektedir.

POP, herni meydana gelen anatomik bölgeye göre klinik olarak sistosel, üretrosel, sistoüretrosel, rektosel ve enterosel olarak sınıflandırılmaktadır. Aynı zamanda POP evrelemesi ise B-POP, POP-Q gibi kantifikasyon sistemleri ile gerçekleştirilmektedir (13). Çalışmamızda POP evrelemesi POP-Q sistemine göre gerçekleştirildi

**Tablo 1.** Katılımcıların tanımlayıcı ve klinik özellikleri

|                        | Ortalama±SS (n=50) |
|------------------------|--------------------|
| Yaş, yıl               | 41,54±7,51         |
| Kilo, kg               | 74,44±14,90        |
| Boy, cm.               | 161,12±5,72        |
| VKİ, kg/m <sup>2</sup> | 28,60±5,08         |

\*kg: Kilogram, n: Sayı, cm: Santimetre, VKİ: Vücut kitle indeksi, SS: Standart Sapma

**Tablo 2.** Katılımcıların TME'ye ve POP'a ait bilgileri

| Sol TME klik varlığı    | Katılımcı (%) |
|-------------------------|---------------|
| Var                     | 15 (30%)      |
| Yok                     | 35 (70%)      |
| Sağ TME klik varlığı    | Katılımcı (%) |
| Var                     | 17 (34%)      |
| Yok                     | 33 (66%)      |
| Çene kilitlenme geçmişi | Katılımcı (%) |
| Var                     | 3 (6%)        |
| Yok                     | 47 (94%)      |
| POP varlığı             | Katılımcı (%) |
| Evre 1 POP              | 15 (30%)      |
| Evre 2 POP              | 28 (56%)      |
| Evre 3 POP              | 7 (14%)       |

\*TME: Temporomandibular Eklem, POP: Pelvik Organ Prolapsusu, %: Yüzde

**Tablo 3.** POPDE-6 ile TME'ye ait parametreler arasındaki çoklu regresyon analizi sonuçları

| Değişken                      | B      | Standart hata | Standardize beta katsayısı | t      | P             | Tolerance | VIF   |
|-------------------------------|--------|---------------|----------------------------|--------|---------------|-----------|-------|
| Massester tetik nokta varlığı | -5,218 | 3,716         | -0,189                     | -1,404 | 0,167         | 0,829     | 1,206 |
| MAA                           | 0,453  | 0,326         | 0,211                      | 1,390  | 0,171         | 0,652     | 1,535 |
| Sol lateral hareket           | -1,958 | 0,744         | -0,472                     | -2,633 | <b>0,012*</b> | 0,785     | 1,274 |
| Sağ lateral hareket           | 0,938  | 0,775         | 0,227                      | 1,210  | 0,233         | 0,428     | 2,336 |
| ÇFKS-20                       | 1,363  | 0,489         | 0,386                      | 2,788  | <b>0,008*</b> | 0,785     | 1,274 |

\*Bağımlı değişken: POPDE-6

R=0,580 R2=0,337 Adj. R=0,261 F(4,46); p<0,05

\*MAA: Maksimum Ağız Açıklığı, ÇFKS-20: Çene Fonksiyon Kısıtlanma Skalası-20, POPDE-6: Pelvik Organ Prolapsusu-6, B: Beta katsayısı, t: Regresyon Katsayısı/ Standart Hata, p: Anlamlılık Düzeyi, VIF: Varyans Enflasyon Faktörü

\*p<0,05

(7) ve örneklemimizin %30'unu evre 1; %56'sını evre 2 ve %14'ünü ise evre 3 POP tanısı alan kadınlar oluşturmaktaydı. Ayrıca, literatürde POP semptomlarının değerlendirilmesi amacıyla da birçok anket kullanılmaktadır. Prolapsusun ve semptomlarının yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla "Prolapsus Yaşam Kalitesi Ölçeği", prolapsusun emosyonel durum ve fiziksel aktivite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla "Pelvik Taban Etki Anketi-7", prolapsusun

obstruktif, irritatif ve distres semptomlarıyla ilişkisinin değerlendirilmesinde ise sıklıkla PTDE-20 kullanılmaktadır (14,15). Biz ise çalışmamızda, POP semptomlarının rahatsızlık düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla PTDE-20'nin bir alt parametresi olan POPDE-6 ölçeğini kullanmayı tercih ettik.

TME fizyoterapi değerlendirmesi, iyi bir hikaye alımını; lokal şişlik, eritem, deviasyon varlığı açısından inspeksiyonu; krepatasyon ve tetik noktaların var-

lığı açısından palpasyonu; eklem hareket açıklıklarının değerlendirilmesi açısından fonksiyonel muayeneyi; çiğneme kaslarının kuvvetinin değerlendirilmesi açısından dirençli kas testlerini ve abeslang testi, joint play testi, three-knuckle testi gibi özel testlemeleri içermektedir (16,17). Majör çiğneme kaslarımız masseter, temporalis, lateral ve medial pterygoid iken, aynı zamanda digastricus, suprahyoideus ve infrahyoideus kasları da mandibular hareketlere katkıda bulunan kaslarımızdır (18). Çalışmamızda ana çiğneme kaslarımızdan olan ve kolaylıkla tetik noktaların ve kronik gerginliklerin oluşabildiği masseter kası palpasyon yöntemi ile değerlendirildi (19). TME'nin hareketleri elevasyon, depresyon, sağ-sol lateral hareketler, protrüzyon ve retrüzyondan meydana gelmektedir. Ağız açıklığı ağrısız ağız açıklığı, maksimum ağız açıklığı ve maksimum yardımcı ağız açıklığı gibi çeşitli şekillerde değerlendirilebilmektedir (9). Çalışmamızda TME'nin eklem hareketi olarak maksimum ağız açıklığı ile sağ ve sol lateral hareketler bir cetvel yardımı ile değerlendirildi. Ayrıca bu değerlendirmelere ek olarak, TME'nin fonksiyonlarında herhangi bir kısıtlanma olup olmadığının değerlendirilmesi için ise ÇFKS-20'yi kullandık.

Tim ve ark. pelvik taban ile vücudun diğer yapıları arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, pelvik tabanın gövde stabilizasyonundaki etkisini transversalis ve torakolomber fasyaya bağlamış ve bu kompleksdeki herhangi bir bozukluğun ağırlı menstrüasyon ve kronik kabızlığa yol açabileceğine dikkat çekmiştir. Aynı çalışmada pelvik tabanın transversalis, madiastinal ve servikal fasyalar ile üst ekstremiteye, servikal omurgaya ve yüze bağlandığı bildirilmiş, bu nedenle miyofasyal sistemde oluşabilecek herhangi bir problemin hem pelvik taban disfonksiyonları ile birlikte, hem üst ekstremitte bozuklukları ve bruksizme de neden olabileceği bildirilmiştir (4). Ayrıca, literatürdeki diğer çalışmalar ağırlı TMD'si olan bireylerde santral sensitizasyon nedeniyle bel, omuzlar ve alt ekstremitelerde de ağrı yaşama ihtimalinin 5,5 kat arttığını göstermektedir. Ek olarak, pelvik taban disfonksiyonundan kaynaklanan irritable bağırsak sendromu ve kronik pelvik ağrı problemlerinin sıklıkla Ek olarak, pelvik taban disfonksiyonundan kaynaklanan irritable bağırsak sendromu ve kronik pelvik ağrı problemlerinin sıklıkla TMD'ye de sebebiyet verdiği aynı araştırma tarafından bildirilmiştir (5). Bahsi geçen bu çalışmalar,

direkt olarak pelvik taban TME'ye odaklanmış olmasa da, her iki bölge ve bölge disfonksiyonları arasında bir ilişki olabileceğini işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda da, POP olan bireylerde, TME fonksiyon bozukluğu arttıkça ve TME'ye ait hareketlerden biri olan sol lateral hareket azaldıkça semptomatik rahatsızlık düzeyinin arttığı bulundu.

Yapmış olduğumuz literatür taramasına göre, TMD ile PTD arasındaki ilişkiye direkt olarak odaklanan bir tek çalışma bulunmaktadır. Minguez-Esteban ve ark. çalışmalarında TMD ile PTD arasındaki ilişkiyi kasların viskoelastik ölçümlerinin, algılanan stresin, bruksizmin ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi ile incelemiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre masseter kası ile perine kaslarının viskoelastik ölçümleri; TMD ile lubrikasyon; ve bruksizm ile disparoni arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (20). Aynı parametreler üzerinde olmasa da, bizim çalışmamızda da PTD'lerden birisi olan POP'un semptomatik rahatsızlık düzeyi üzerinde TME fonksiyon bozukluğunun ve hareketlerinin etkisi bulundu.

Çalışmamızın en güçlü yanı pelvik taban disfonksiyonları ile TME arasındaki ilişkiye odaklanan kısıtlı sayıdaki araştırmalardan birisi olmasıdır. Çalışmamızın limitasyonlarından ilki hem POP hem de TMD için risk faktörü olan hipermobilitenin ve her iki disfonksiyona da eşlik edebilen konstipasyonun değerlendirilmemiş olmasıdır. Ayrıca, çalışmaya dâhil edilen bireylerin POP evrelerinin farklılık göstermesi, diğer çiğneme kaslarındaki tetik nokta varlığının çalışmaya dâhil edilmemesi ve örneklem sayımızın az olması çalışmamızın diğer limitasyonlarındanıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda TME'ye ait parametrelerin POP'a ait semptomatik rahatsızlık düzeyi üzerinde farklı etkiler göstermesi, klinikte POP tanısı alan bireylerde TME'ye ait parametrelerin de değerlendirilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu sonuç göz önünde bulundurularak, pelvik taban ve TME arasındaki ilişkinin ve ilişki sebeplerinin detaylıca incelendiği daha fazla sayıda gelecek çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Çıkar çatışması ve finansman bildirimi**

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Haylen BT, Maher CF, Barber MD, et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J*. 2016;27(2):165-94.
- Aytan H, Ertunç D, Tok EC, Yaşa O, Nazik H. Prevalence of pelvic organ prolapse and related factors in a general female population. *Türk J Obstet Gynecol*. 2014;11(3):176-80.
- Çıtak Karakaya İ. Pelvik Organ Prolapsusunda Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. *Türkiye Klinikleri J Physiother Rehabil-Special Topics*. 2017;3(3):216-24.
- Tim S, Mazur-Bialy AI. The Most Common Functional Disorders and Factors Affecting Female Pelvic Floor. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1397.
- Dos Santos Conceicao HN, Azevedo TC, Santos ACJ, Xaiver MRSR. Comorbidities associated with temporomandibular joint disorders and the role of central sensitization: literature review. *BrJP*. 2022;5(1):56-60.
- Christensen ST, Hartvigsen J. Spinal curves and health: a systematic critical review of the epidemiological literature dealing with associations between sagittal spinal curves and health. *J Manipulative Physiol Ther*. 2008;31(9):690-714.
- Bump RC, Mattiasson A, Bø K, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):10-7.
- Toprak Celenay S, Akbayrak T, Kaya S, Ekici G, Beksac S. Validity and reliability of the Turkish version of the Pelvic Floor Distress Inventory-20. *Int Urogynecol J*. 2012;23(8):1123-7.
- Alvarez DJ, Rockwell PG. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):653-60.
- Şahin D, Kaya Mutlu E, Şakar O, Ateş G, İnan Ş, Taşkıran H. The effect of the ischaemic compression technique on pain and functionality in temporomandibular disorders: A randomised clinical trial. *J Oral Rehabil*. 2021;48(5):531-41.
- Schiffman E, Ohrbach R. Executive summary of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for clinical and research applications. *J Am Dent Assoc*. 2016;147(6):438-45.
- Cohen J. *Statistical Power Analysis For The Behavioral Sciences*. UK: Routledge; 1988.
- Akbayrak T, Kaya S. *Kadın Sağlığında Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*. Ankara: Hipokrat Kitabevi & Pelikan Kitabevi; 2016.
- Barber MD, Kuchibhatla MN, Pieper CF, Bump RC. Psychometric evaluation of 2 comprehensive condition-specific quality of life instruments for women with pelvic floor disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(6):1388-95.
- de Tayrac R, Chauveaud-Lambling A, Fernandez D, Fernandez H. Quality of life instruments for women with pelvic organ prolapse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003;32(6):503-7.
- Ombregt L. *A System of Orthopaedic Medicine*. UK: Churchill Livingstone; 2013.
- Kaya Mutlu E. *Kas İskelet Sistemi Değerlendirilmesinde Kullanılan Özel Testler: Güvenilirlik, Duyarlılık ve Özgüllük*. İstanbul: IUC Yayınevi; 2023.
- Laskin DM, Greene CS, Hylander WL. *Temporomandibular Disorders: An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment*. UK: Quintessence Pub; 2006.
- Simons DG, Travell JG, Simons L. *Myofascial Pain and Dysfunction: Upper half of body*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- Mínguez-Esteban I, De-la-Cueva-Reguera M, Romero-Morales C, et al. Physical manifestations of stress in women. Correlations between temporomandibular and pelvic floor disorders. *PLoS One*. 2024;19(4):e0296652.

# Relationship between deep vein thrombosis and serial chest computerized tomography severity scores in COVID-19 patients

COVID-19 hastalarında derin ven trombozu ile seri toraks bilgisayarlı tomografi şiddet skorları arasındaki ilişkisi

## Abstract

**Aim:** We aimed to evaluate risk factors for deep vein thrombosis (DVT) in the lower extremities veins in COVID-19 patients and the relationship between DVT and chest Computed Tomography severity scores (CT-SS). To our knowledge, our study is the first to investigate the relationship between the occurrence of DVT and serial chest CT-SS in COVID-19 patients.

**Methods:** We retrospectively analyzed 131 COVID-19 patients ( $\geq 18$  years) admitted to our hospital. Two radiologists examined chest CT scans and calculated CT-SS using a visual scoring system. Color Doppler ultrasounds of lower extremity veins were performed for DVT. CT Pulmonary Angiographies (CTPA) were performed on patients clinically suspected of pulmonary embolism (PE).

**Results:** A total of 131 patients were included in our study. 71/131 (54.2%) of the patients were male. 18/131 (13.7%) patients were treated in ICU, and 18 (13.7%) patients died. 21/131 (16%) patients had DVT in their lower extremities. Chest CTA was performed in 44/131 (33.6%) patients, and PE was detected in 10/44 patients (22.7%). PE was considerably more common in patients with DVT ( $p = 0.009$ ). The occurrence of DVT was significantly associated with high first chest CT-SS ( $p=0.002$ ). However, there was no association between the DVT and the second and third CT-SS. Significant associations were found between the development of DVT with elevated serum D-Dimer, CRP, and fibrinogen levels ( $p<0.001$ ;  $p=0.014$ ;  $p=0.031$ ).

**Conclusion:** The risk of DVT is higher in COVID-19 patients with diffuse pulmonary involvement on chest CT at admission.

**Keywords:** Computed tomography angiography; COVID-19; doppler ultrasonography; venous thrombosis

## Öz

**Amaç:** COVID-19 hastalarında alt ekstremit venlerinde derin ven trombozu (DVT) için risk faktörlerini ve DVT ile toraks Bilgisayarlı Tomografi şiddet skorları (BT-ŞS) arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız COVID-19 hastalarında DVT oluşumu ile seri toraks BT-ŞS arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

**Yöntemler:** Çalışmamızda, retrospektif olarak hastanemize başvuran 131 COVID-19 hastayı ( $\geq 18$  yaş) analiz ettik. İki radyolog toraks BT taramalarını inceledi ve görsel bir skorlama sistemi kullanarak BT-ŞS'ni hesapladı. DVT için alt ekstremit damarlarının renkli Doppler ultrasonları yapıldı. Klinik olarak pulmoner emboli (PE) olduğundan şüphelenilen hastalara BT Pulmoner Anjiyografiler (BTPA) uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmamıza toplam 131 hasta dahil edildi. Hastaların 71/131'i (%54,2) erkekti. 18/131 (%13,7) hasta yoğun bakımda tedavi gördü ve 18 (%13,7) hasta öldü. 21/131 hastanın alt ekstremitelerinde DVT (%16) vardı. 44/131 (%33,6) hastaya toraks BTA yapıldı ve 10/44 (%22,7) hastada PE saptandı. DVT'li hastalarda PE sıklığı anlamlı olarak yüksekti ( $p= 0.009$ ). DVT oluşumu, yüksek ilk göğüs BT-ŞS'si ile anlamlı şekilde ilişkiyordu ( $p=0.002$ ). Ancak DVT ile ikinci ve üçüncü BT-ŞS arasında ilişki yoktu. Artmış serum D-Dimer, CRP ve fibrinogen seviyeleri ile DVT gelişimi arasında anlamlı ilişkiler bulundu ( $p<0.001$ ;  $p=0.014$ ;  $p=0.031$ ).

**Sonuç:** Başvuru sırasında çekilen toraks BT'de yaygın akciğer tutulumu olan COVID-19 hastalarında DVT riski daha yüksektir.

**Anahtar Sözcükler:** Bilgisayarlı tomografi anjiyografi; COVID-19; doppler ultrason; venöz tromboz

**Burcu Akman<sup>1</sup>, Ahmet Turan Kaya<sup>2</sup>, Mustafa Capraz<sup>3</sup>, Mustafa Cihangiroğlu<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Department of Radiology, Faculty of Medicine, Amasya University

<sup>2</sup> Department of Radiology, Faculty of Medicine, İnönü University, Malatya, Turkey

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Amasya, Turkey

<sup>4</sup> Department of Infection Diseases and Clinical Microbiology, Medilines Hospital, Elazığ, Turkey

Received/Geliş : 31.05.2024

Accepted/Kabul: 11.11.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1493434

**Corresponding author/Yazışma yazarı**

**Burcu Akman**

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye.  
E-mail: burcuakman80@gmail.com

## ORCID

Burcu Akman: 0000-0002-1067-9008  
Ahmet Turan Kaya: 0000-0001-9803-453X  
Mustafa Capraz: 0000-0001-9586-6509  
Mustafa Cihangiroğlu: 0000-0001-6148-5142



## INTRODUCTION

Most people infected with the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus, also known as coronavirus disease 2019 (COVID-19), have a good prognosis and mild symptoms. However, in some patients, with the progression of the disease; Widespread pneumonia, pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and failure of multiple organs have occurred (1). Chest CT is one of the primary screening techniques for diagnosing and evaluating the severity of the disease (2). A visual semi-quantitative scoring method in the range of 0-25 was developed to evaluate CT severity scores (CT-SS), which define the severity of COVID-19 pulmonary involvement (3).

SARS-CoV-2 also causes thromboinflammatory disorder, and the primary prothrombotic features of COVID-19 are defined as “COVID-19-associated coagulopathy” (4). The frequency of thrombosis may increase due to endothelial injury (5) and coagulopathy (6,7). As a result of a prothrombotic imbalance in COVID-19, an increased incidence of micro and macrothrombotic events has been observed (8). Patients with COVID-19 have a higher risk of pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT) (8,9). Prolonged inactivity, advanced age, intense inflammation, and post-infection hypoxia also increase the venous thromboembolism (VTE) risk (10–13). DVT and PE play an important role in morbidity and mortality, especially in severe COVID-19 patients (14).

Color Doppler ultrasound (CDUS) using compression and augmentation, and increased serum D-Dimer levels are important for the diagnosis of DVT in COVID-19 patients with increased leg diameter and temperature. Computed tomography pulmonary angiography (CTPA) should be applied to evaluate PE, especially in patients with increased heart rate and decreased arterial oxygen saturation. Some studies reported that elevated D-dimer levels had high sensitivity, ranging from 85% and 100%, but low specificity, ranging between 46% and 88.5% in the diagnosis of VTE (15–17). So, venous gray-scale and color Doppler US are the standard imaging modalities for patients with suspected DVT (18).

In studies, it has been reported that the risk of VTE is increased in patients with severe COVID-19, and severity classification is usually based on clinical symptoms. It has been reported that patients with severe COVID-19 have a 6-fold higher risk of VTE than non-severe patients (19). In a recent study, they used a CT-SS scoring system ranging from 0 to 40 and investigated the relationship between CT severity scores and thromboembolic complications secondary to COVID-19. They established that chest CT-SS was considerably higher in the group with VTE than in the group without VTE (20). In our study, we used a scoring system in the range of 0-25 when calculating chest CT-SS. Unlike studies in the literature, we calculated the CT-SS at admission and the 2nd and 3rd chest CT-SS at follow-up and evaluated its relationship with DVT. To our knowledge, our study is the first to investigate the relationship between the occurrence of DVT and serial chest CT-SS in COVID-19 patients.

In our study, we aimed to evaluate the risk factors for the development of DVT in the lower extremities in COVID-19 patients and the relationship of DVT formation with the first and follow-up chest CT severity scores.

---

## MATERIAL AND METHODS

This study received ethical approval from the Ethical Committee of Amasya University Faculty of Medicine (date: 06.05.2021, decision no: 62) and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. Because the study was retrospective, patient information was gathered from the hospital's electronic records, and the ethical committee waived the requirement for written informed consent from participants.

### Study population

In our study, the data of patients ( $\geq 18$  years) with positive real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) tests (Bio-Speedy Direct qRT-PCR SARS-CoV-2, Bioeksen, Turkey) who were applied to our hospital between January 1 and June 15, 2021, were examined.

**Inclusion criteria:** Patients older than 18 years of age, with a positive RT-PCR test, and who underwent

chest CT and CDUS were included in the study. In addition, patients who performed CTPA because of suspicion of PE were included in the study.

**Exclusion criteria:** Patients under 18 years of age, without RT-PCR test results, chest CT and CDUS, serum D-Dimer levels, and patients with negative RT-PCR test results were excluded from the study (Figure 1).

### **Clinical and laboratory data**

The demographic data of patients, comorbidities, and laboratory findings of every patient acquired within a day following the date of lower extremity venous CDUS, hospital and/or intensive care (ICU) admission, and mortality were recorded from the electronic medical records of our hospital. Serum D-dimer levels  $\geq 0.50 \mu\text{g/mL}$  were considered an increased value.

### **Color doppler US protocol**

Color Doppler US scans of the lower extremity veins were applied using Mindary Digital Ultrasound Imaging System (Model DC-8; Shenzhen Mindray Biomed Electronics, Shenzhen, China). We used a linear vascular transducer (Frequency: 6.5 MHz; Range: 2.6-8.2 MHz) for CDUS of the lower extremity venous system.

### **CT protocol**

The patients' chest CT and CTPA images were acquired on the multi-detector CT (MDCT) scanner 128-slice GE Healthcare Revolution EVO CT (GE Medical Systems; Milwaukee, WI). The non-contrast chest CT parameters: tube current, 100–450 mA; tube voltage, 120 kV; slice thickness, 0.625 mm. Chest CT scans were performed on patients who were resting supine and holding their breath after a deep inspiration. Scans were performed from the apex to the end of the lung, including all bilateral lung parenchymas.

To examine PE in patients with severe dyspnea, elevated blood D-dimer levels, and an abnormal ECG, CT Pulmonary Angiography (CTPA) was done following the injection of 80 mL of high-concentration iodine contrast agent (Iohexol 350 mgI/I) at a flow rate of 4 ml/sec. The CT scan settings were as follows: tube voltage, 100 kV; beam collimation, 64 mm  $\times$  0.625 mm; and the mean tube current was 400 mA.

### **CT imaging analysis**

Two radiologists, blinded to the clinical data and laboratory findings, and with 10 and 16 years of experience, evaluated the first chest CT and, if available, second and third chest CT images. The radiologists calculated the CT severity scores (CT-SS) that defined the severity of COVID-19 pulmonary involvement using the predefined visual semi-quantitative scoring method (3). Scoring was performed according to the percentage of parenchymal involvement in the range of 0-5 per lobe (0 = 0.1% = 1% - 5.2%, 2% = 6% - 25%, 3 = 26% - 50%, 4 = 51% - 75% and 5  $\geq$  75%), and the scores were summed to obtain total CT-SS (range from 0 to 25). The radiologists evaluated the proximal and evaluable distal branches of both pulmonary arteries for the presence of a thrombus, which was seen as a filling defect in the lumens in CTPA scans.

### **Color doppler US imaging analysis**

Two radiologists with 10 and 16 years of experience performed CDUS in consensus on both lower extremity veins of COVID-19 patients. Each patient's lower extremity veins were evaluated for DVT starting from the inguinal ligament to the ankle. Bilateral lower extremity veins were examined from the main femoral veins to the end of the crural veins (anterior tibial, posterior tibial and peroneal veins). To evaluate the presence of thrombus in the US, vessel probe compression was applied at 1–2 cm intervals, and color Doppler imaging and Spectral Doppler waveforms were used. The augmentation maneuver was performed by quickly squeezing the leg below the insonation level. During the maneuver, the rapid increase in blood flow on spectral Doppler US was considered a normal response, and a thrombus below the insonation level was excluded. CDUS revealed deep vein thrombosis as increased venous diameter (often larger than an adjacent artery) and little or no blood flow in the lumen. The thrombus appears anechoic or hypoechoic in comparison to the neighboring muscle tissue, and the vessel does not collapse during the compression test (21).

### **Statistical analysis**

Data was analyzed using IBM Statistical Package for the Social Sciences package program version 22.0 (IBM

Corp., Released 2017, Armonk, NY). Using the Kolmogorov-Smirnov test of normality, it was examined whether the variables were normally distributed. In descriptive analyses, non-normally distributed variables were represented by the median and interquartile range (IQR), whereas regularly distributed variables were represented by the mean and standard deviation. When comparing continuous variables based on the existence of DVT, the Student t-test was employed for those with normal distribution, and the Mann-Whitney U test for those without normal distribution. Instead of comparing categorical variables based on the presence of DVT, Chi-Square or Fisher's tests (if the values given in the cells did not match the Chi-Square test assumptions) were employed. In pairwise comparisons based on DVT presence or absence, the paired samples test or the Wilcoxon signed-rank test was utilized. When there were fewer than 30 cases and no parametric assumptions were available, the Wilcoxon signed-rank test was utilized. A p-value of  $<0.05$  was judged statistically significant.

## RESULTS

The study population included 131 patients with a mean age of  $63.21 \pm 13.51$  years; 71/131 (54.2%) were male. Of all 131 patients, 19/131 (14.5%) patients were treated as outpatients, 18/131 (13.74%) patients were treated in the ICU, and 18/131 (13.74%) patients died. In CDUS, 21/131 patients had DVT (16%) in their lower extremities. Of this subgroup, 18/21 (85.71%) patients had unilateral DVT, and 3/21 (14.29%) patients had bilateral DVT. In the group of patients with DVT, 10/21 (47.62%) patients were male with a mean age of  $63.81 \pm 12.51$  years. Age and gender did not show a significant relationship with DVT ( $p=0.826$ ,  $p=0.509$ ).

4/21 (19.05%) patients died in patients with DVT, which was higher than those without DVT. However, there was no significant difference between the groups with or without DVT with death and ICU admission ( $p=0.489$ ,  $p=0.737$ ). DVT was significantly associated with ground-glass opacity (GGO) ( $p=0.014$ ) and CT findings of more complicated pneumonia, such as halo sign ( $p=0.036$ ), reversed halo sign ( $p=0.001$ ), crazy paving pattern ( $p=0.001$ ), interlobular septal thickening ( $p=0.028$ ). The study population's most com-

mon comorbidity was cardiovascular disease (88/131; 67.2%), chronic pulmonary disease (35/131; 26.7%) and diabetes mellitus (DM) (32/131; 24.4%) in total patients. There was no significant association between the occurrence of DVT in the lower extremities and comorbidities. CTPA was performed on 44/131 (33.59%) patients with suspected PE. Of these patients, 10/44 (22.7%) had PE. 5/10 (50%) of patients with PE also had DVT. Patients with DVT had a noticeably greater frequency of PE ( $p=0.009$ ) (Table 1).

The mean first, second and third CT-SS of the total patients was  $7.10 \pm 6.997$ ;  $13.73 \pm 7.452$ ;  $14.61 \pm 7.95$ . The mean first CT-SS value in the group with DVT was  $10.86 \pm 6.04$ , which was significantly higher than those without. So, the occurrence of DVT was significantly associated with high first chest CT-SS ( $p=0.002$ ). However, there was no significant relationship between the second and third CT-SS and DVT formation ( $p=0.831$ ;  $p=0.572$ ) (Figure 2). In addition, significant associations were found between DVT with elevated D-Dimer levels obtained at admission and on the day of CDUS (both  $p<0.031$ ) and CRP levels at admission and serum fibrinogen levels on the day of CDUS ( $p=0.014$ ;  $p=0.031$ ) (Table 2).

In paired comparisons, the increase in the first and second chest CT severity score was significant in the group without DVT ( $p<0.001$ ), but it was insignificant in patients with DVT ( $p=0.075$ ). In both patient groups with and without DVT, d-Dimer levels on the day of Doppler US were significantly increased compared to the levels at admission ( $p=0.046$ ;  $p=0.001$ ). Additionally, in the group without DVT, a significant increase in CRP level was detected from hospital admission to the day of Doppler US. However, since the level of the first CRP is higher in the DVT group, no significant increase was seen between the first and second CRP levels (Table 3).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

In our study, we investigated the risk factors for the development of DVT in the lower extremities veins and the effect of periodic changes in pneumonia severity on the development of DVT in COVID-19 patients. We found a significant positive correlation between the development of DVT and the first CT-SS. How-

**Table 1.** Comparison of demographic parameters and CT findings according to the presence of deep vein thrombosis

|                                 |             | Deep vein thrombosis |      |         |      |       |         |
|---------------------------------|-------------|----------------------|------|---------|------|-------|---------|
|                                 |             | Absent               |      | Present |      | Total | p value |
|                                 |             | n                    | (%)  | n       | (%)  |       |         |
| Gender                          | Female      | 49                   | 81.7 | 11      | 18.3 | 60    | 0.509   |
|                                 | Male        | 61                   | 85.9 | 10      | 14.1 | 71    |         |
| Death or alive*                 | Alive       | 96                   | 85   | 17      | 15   | 113   | 0.489   |
|                                 | Death       | 14                   | 77.8 | 4       | 22.2 | 18    |         |
| Inpatients or outpatients*      | Outpatients | 17                   | 89.5 | 2       | 10.5 | 19    | 0.737   |
|                                 | Inpatients  | 93                   | 83   | 19      | 17   | 112   |         |
| ICU*                            | Non- ICU    | 78                   | 83.0 | 16      | 17.0 | 94    | 0.999   |
|                                 | ICU         | 15                   | 83.3 | 3       | 16.7 | 18    |         |
| Pulmonary embolism*             | Absent      | 31                   | 91.2 | 3       | 8.8  | 34    | 0.009   |
|                                 | Present     | 5                    | 50   | 5       | 50   | 10    |         |
| GGO*                            | Absent      | 35                   | 97.2 | 1       | 2.8  | 36    | 0.014   |
|                                 | Present     | 75                   | 78.9 | 20      | 21.1 | 95    |         |
| Consolidation                   | Absent      | 80                   | 86   | 13      | 14   | 93    | 0.317   |
|                                 | Present     | 30                   | 78.9 | 8       | 21.1 | 38    |         |
| Crazy paving pattern            | Absent      | 82                   | 91.1 | 8       | 8.9  | 90    | 0.001   |
|                                 | Present     | 28                   | 68.3 | 13      | 31.7 | 41    |         |
| Reticular pattern*              | Absent      | 53                   | 94.6 | 3       | 5.4  | 56    | 0.006   |
|                                 | Present     | 57                   | 77   | 17      | 23   | 74    |         |
| Reversed halo present           | Absent      | 87                   | 90.6 | 9       | 9.4  | 96    | 0.001   |
|                                 | Present     | 23                   | 65.7 | 12      | 34.3 | 35    |         |
| Halo present                    | Absent      | 64                   | 90.1 | 7       | 9.9  | 71    | 0.036   |
|                                 | Present     | 46                   | 76.7 | 14      | 23.3 | 60    |         |
| Intralobular septal thickening  | Absent      | 58                   | 90.6 | 6       | 9.4  | 64    | 0.061   |
|                                 | Present     | 52                   | 78.8 | 14      | 21.2 | 66    |         |
| Interlobular septal thickening* | Absent      | 52                   | 92.9 | 4       | 7.1  | 56    | 0.028   |
|                                 | Present     | 58                   | 78.4 | 16      | 21.6 | 74    |         |
| Vascular Thickening             | Absent      | 37                   | 90.2 | 4       | 9.8  | 41    | 0.212   |
|                                 | Present     | 73                   | 81.1 | 17      | 18.9 | 90    |         |
| Mosaic attenuation              | Absent      | 84                   | 88.4 | 11      | 11.6 | 95    | 0.048   |
|                                 | Present     | 26                   | 74.3 | 9       | 25.7 | 35    |         |
| Pericardial effusion*           | Absent      | 91                   | 84.3 | 17      | 15.7 | 108   | 0.764   |
|                                 | Present     | 19                   | 82.6 | 4       | 17.4 | 23    |         |
| Pleural Effusion*               | Absent      | 101                  | 84.9 | 18      | 15.1 | 119   | 0.407   |
|                                 | Present     | 9                    | 75   | 3       | 25   | 12    |         |
| Adjacent pleural thickening*    | Absent      | 57                   | 93.4 | 4       | 6.6  | 61    | 0.013   |
|                                 | Present     | 53                   | 76.8 | 16      | 23.2 | 69    |         |
| Bronchial wall thickening*      | Absent      | 43                   | 93.5 | 3       | 6.5  | 46    | 0.044   |
|                                 | Present     | 67                   | 79.8 | 17      | 20.2 | 84    |         |
| Bronchiectasis                  | Absent      | 68                   | 91.9 | 6       | 8.1  | 74    | 0.008   |
|                                 | Present     | 42                   | 75   | 14      | 25   | 56    |         |
| Chronic pulmonary diseases      | Absent      | 83                   | 86.5 | 13      | 13.5 | 96    | 0.198   |
|                                 | Present     | 27                   | 77.1 | 8       | 22.9 | 35    |         |
| Cardiovascular disease          | Absent      | 37                   | 86   | 6       | 14   | 43    | 0.651   |
|                                 | Present     | 73                   | 83   | 15      | 17   | 88    |         |
| Neurological diseases*          | Absent      | 99                   | 84.6 | 18      | 15.4 | 117   | 0.698   |
|                                 | Present     | 11                   | 78.6 | 3       | 21.4 | 14    |         |
| Diabetes mellitus*              | Absent      | 82                   | 82.8 | 17      | 17.2 | 99    | 0.782   |
|                                 | Present     | 28                   | 87.5 | 4       | 12.5 | 32    |         |
| Kidney diseases*                | Absent      | 108                  | 83.7 | 21      | 16.3 | 129   | 0.999   |
|                                 | Present     | 2                    | 100  | 0       | 0    | 2     |         |
| Liver diseases*                 | Absent      | 107                  | 83.6 | 21      | 16.4 | 128   | 0.999   |
|                                 | Present     | 3                    | 100  | 0       | 0    | 3     |         |

GGO: Ground-glass opacity

Chi-square or (\*) Fisher tests were used to compare categorical variables according to the presence of DVT.

n: Number, %: Percent, ICU: Intensive care unit

**Table 2.** Comparison of the presence of deep vein thrombosis with age, CT-SS and laboratory data

|                                 | DVT            | n   | Mean   | SD     | Min. | Max.  | 50th  | 25th   | 75th   | p value |
|---------------------------------|----------------|-----|--------|--------|------|-------|-------|--------|--------|---------|
| Age                             | <i>Absent</i>  | 110 | 63.1   | 13.74  | 33   | 89    | 65    | 52     | 72     | 0.826   |
|                                 | <i>Present</i> | 21  | 63.81  | 12.51  | 36   | 83    | 64    | 57.5   | 74     |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 131 | 63.21  | 13.51  | 33   | 89    | 65    | 54     | 72     |         |
| First CT-SS*                    | <i>Absent</i>  | 110 | 6.38   | 6.96   | 0    | 25    | 4.5   | 0      | 10     | 0.002   |
|                                 | <i>Present</i> | 21  | 10.86  | 6.04   | 0    | 21    | 11    | 5      | 15     |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 131 | 7.1    | 7      | 0    | 25    | 5     | 1      | 12     |         |
| Second CT-SS*                   | <i>Absent</i>  | 110 | 13.66  | 7.45   | 0    | 25    | 14    | 7.75   | 20     | 0.831   |
|                                 | <i>Present</i> | 21  | 14.05  | 7.62   | 0    | 25    | 14    | 10     | 20.5   |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 131 | 13.73  | 7.45   | 0    | 25    | 14    | 8      | 20     |         |
| Third CT-SS*                    | <i>Absent</i>  | 56  | 14.86  | 8.15   | 0    | 25    | 16.5  | 8.25   | 21.75  | 0.572   |
|                                 | <i>Present</i> | 10  | 13.2   | 6.92   | 5    | 25    | 12    | 8.75   | 16.75  |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 66  | 14.61  | 7.95   | 0    | 25    | 14.5  | 8.75   | 21.25  |         |
| First D-dimer<br>(0-0.5; µg/mL) | <i>Absent</i>  | 110 | 1.14   | 2.21   | 0    | 16.16 | 0.59  | 0      | 0.94   | <0.001  |
|                                 | <i>Present</i> | 21  | 4.35   | 7.27   | 1    | 32    | 1.82  | 1      | 3.21   |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 131 | 1.66   | 3.69   | 0    | 32    | 0.69  | 0      | 1.31   |         |
| Second D-dimer                  | <i>Absent</i>  | 110 | 4.14   | 9.5    | 0    | 58.46 | 1.12  | 1      | 2.78   | <0.001  |
|                                 | <i>Present</i> | 21  | 7.32   | 8.63   | 1    | 37.7  | 5.08  | 1      | 11.27  |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 131 | 4.65   | 9.41   | 0    | 58.46 | 1.31  | 1      | 3.68   |         |
| First PLT<br>(173-360; 10U/l)   | <i>Absent</i>  | 110 | 225.7  | 88.27  | 57   | 477   | 202   | 158.5  | 282.5  | 0.528   |
|                                 | <i>Present</i> | 21  | 212.29 | 93.07  | 119  | 505   | 189   | 152.5  | 233    |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 131 | 223.55 | 88.83  | 57   | 505   | 193   | 157    | 268    |         |
| Second PLT                      | <i>Absent</i>  | 92  | 299.64 | 114.42 | 29   | 616   | 287.5 | 217.75 | 380.75 | 0.081   |
|                                 | <i>Present</i> | 19  | 246.16 | 147.28 | 123  | 758   | 217   | 154    | 275    |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 111 | 290.49 | 121.61 | 29   | 758   | 267   | 208    | 380    |         |
| First PT<br>(12-16.5 sec)       | <i>Absent</i>  | 110 | 14.88  | 5.55   | 11.5 | 64.8  | 13.85 | 12.98  | 14.77  | 0.635   |
|                                 | <i>Present</i> | 21  | 14.3   | 1.65   | 11.5 | 17.6  | 14    | 13.15  | 15.35  |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 131 | 14.79  | 5.13   | 11.5 | 64.8  | 13.9  | 13     | 14.8   |         |
| Second PT                       | <i>Absent</i>  | 83  | 15.3   | 3.26   | 11.5 | 27.7  | 14.4  | 13.2   | 16     | 0.253   |
|                                 | <i>Present</i> | 15  | 18.06  | 8.89   | 13.3 | 49    | 14.8  | 14.3   | 18.3   |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 98  | 15.72  | 4.63   | 11.5 | 49    | 14.5  | 13.38  | 16.38  |         |
| First INR<br>(0.88-1.3)         | <i>Absent</i>  | 110 | 1.14   | 0.57   | 0.09 | 5.07  | 1.02  | 0.95   | 1.12   | 0.588   |
|                                 | <i>Present</i> | 21  | 1.07   | 0.13   | 0.85 | 1.36  | 1.04  | 0.98   | 1.14   |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 131 | 1.12   | 0.52   | 0.09 | 5.07  | 1.02  | 0.95   | 1.12   |         |
| Second INR                      | <i>Absent</i>  | 83  | 1.29   | 0.88   | 0.86 | 6.7   | 1.08  | 1      | 1.2    | 0.558   |
|                                 | <i>Present</i> | 15  | 1.16   | 0.14   | 0.99 | 1.54  | 1.12  | 1.08   | 1.2    |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 98  | 1.27   | 0.81   | 0.86 | 6.7   | 1.09  | 1.01   | 1.2    |         |
| First aPTT<br>(26-40 sec)       | <i>Absent</i>  | 110 | 29.2   | 4.85   | 19.3 | 58.8  | 29    | 26.1   | 31.73  | 0.979   |
|                                 | <i>Present</i> | 21  | 29.23  | 3.73   | 19.1 | 36    | 29.4  | 27.65  | 31.95  |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 131 | 29.21  | 4.68   | 19.1 | 58.8  | 29.2  | 26.2   | 31.7   |         |
| Second aPTT                     | <i>Absent</i>  | 83  | 29.62  | 6.5    | 17.8 | 58.8  | 28.5  | 26     | 31.4   | 0.31    |
|                                 | <i>Present</i> | 14  | 31.95  | 13.82  | 20.8 | 77.5  | 28.5  | 24.98  | 33.2   |         |
|                                 | <i>Total</i>   | 97  | 29.95  | 7.91   | 17.8 | 77.5  | 28.5  | 25.75  | 31.5   |         |



|                                        |         |     |        |        |      |        |       |        |        |       |
|----------------------------------------|---------|-----|--------|--------|------|--------|-------|--------|--------|-------|
| First Fibrinogen<br>(200-400; mg/dl)   | Absent  | 110 | 556.42 | 174.07 | 222  | 1200   | 547   | 421.5  | 674    | 0.425 |
|                                        | Present | 21  | 531.56 | 119    | 319  | 749    | 528   | 428    | 614.5  |       |
|                                        | Total   | 131 | 552.44 | 166.34 | 222  | 1200   | 542   | 422    | 660    |       |
| Second Fibrinogen                      | Absent  | 89  | 529.16 | 180.19 | 150  | 966    | 510   | 403    | 683    | 0.031 |
|                                        | Present | 18  | 428.17 | 172.84 | 12   | 735    | 465.5 | 297.25 | 536.5  |       |
|                                        | Total   | 107 | 512.17 | 182.17 | 12   | 966    | 498   | 393    | 647    |       |
| First CRP<br>(0-5; mg/L)               | Absent  | 110 | 45.09  | 54.83  | 0.1  | 263    | 22.52 | 9.79   | 65.04  | 0.014 |
|                                        | Present | 21  | 77.96  | 57.83  | 3.3  | 187.85 | 76.83 | 27.43  | 125.59 |       |
|                                        | Total   | 131 | 50.36  | 56.41  | 0.1  | 263    | 24.97 | 10.05  | 76.83  |       |
| Second CRP                             | Absent  | 91  | 85.79  | 94.98  | 0.05 | 437    | 66.24 | 7.26   | 141.61 | 0.131 |
|                                        | Present | 19  | 51.31  | 56.68  | 0    | 179.25 | 27.55 | 6.4    | 96.96  |       |
|                                        | Total   | 110 | 79.84  | 90.28  | 0    | 437    | 52.01 | 6.93   | 123.58 |       |
| Ferritin<br>(22-322; ug/L )            | Absent  | 110 | 285.64 | 365.4  | 5.2  | 2224   | 171.1 | 66.03  | 360.25 | 0.526 |
|                                        | Present | 21  | 338.52 | 242.36 | 13.5 | 963    | 342.6 | 175.95 | 464.95 |       |
|                                        | Total   | 131 | 294.11 | 348.38 | 5.2  | 2224   | 206.2 | 68.8   | 386    |       |
| ESR.<br>(0-30; mm/H)                   | Absent  | 110 | 47.37  | 28.82  | 5    | 115    | 43    | 21.75  | 69.25  | 0.815 |
|                                        | Present | 21  | 48.52  | 18.59  | 18   | 101    | 49    | 35.5   | 61     |       |
|                                        | Total   | 131 | 47.55  | 27.38  | 5    | 115    | 44    | 24     | 63     |       |
| Neutrophil count<br>(1.65-4.97; 10U/l) | Absent  | 110 | 6.13   | 6.92   | 1.12 | 69     | 4.72  | 3.46   | 6.7    | 0.683 |
|                                        | Present | 21  | 6.77   | 4.04   | 2.51 | 16.13  | 5.42  | 3.38   | 9.51   |       |
|                                        | Total   | 131 | 6.24   | 6.53   | 1.12 | 69     | 4.74  | 3.44   | 7.02   |       |
| Lymphocyte count<br>(1.17-3.17; 10U/l) | Absent  | 110 | 1.4    | 0.82   | 0.16 | 4.52   | 1.26  | 0.8    | 1.79   | 0.416 |
|                                        | Present | 21  | 1.56   | 0.89   | 0.46 | 4.64   | 1.31  | 1.13   | 2.05   |       |
|                                        | Total   | 131 | 1.42   | 0.83   | 0.16 | 4.64   | 1.28  | 0.83   | 1.81   |       |
| Cholesterol<br>(0-200; mg/dl)          | Absent  | 86  | 162.94 | 43.91  | 68   | 278    | 155.5 | 129.75 | 198.25 | 0.923 |
|                                        | Present | 18  | 161.83 | 45.09  | 87   | 243    | 158.5 | 121.25 | 190.5  |       |
|                                        | Total   | 104 | 162.75 | 43.9   | 68   | 278    | 155.5 | 129.25 | 197.5  |       |
| SCr<br>(0.7-1.2; mg/dl)                | Absent  | 110 | 0.99   | 0.44   | 0.48 | 4.65   | 0.9   | 0.79   | 1.12   | 0.141 |
|                                        | Present | 21  | 1.14   | 0.42   | 0.57 | 2      | 1.08  | 0.8    | 1.45   |       |
|                                        | Total   | 131 | 1.01   | 0.44   | 0.48 | 4.65   | 0.92  | 0.8    | 1.14   |       |

SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, CT-SS: CT Severity Score, aPTT: Activated partial thromboplastin time, CRP: C Reactive Protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, PT: Prothrombin time, SCr: Serum creatinine

\* Mann-Whitney U test was used

DVT: Deep vein thrombosis, n: Number, PLT: Platelet, sec: Second, INR: International normalized ratio

ever, no relationship was found between DVT formation and the second and third CT-SS (Figure 3). Since the first chest CT-SS was higher in the patients with DVT, no significant increase was observed between the first and second CT-SS in pairwise comparisons. According to our results, severe lung involvement at the beginning of the disease increased the risk of DVT. In addition, pulmonary embolism is more frequent in patients with DVT. Significant associations were found between DVT with elevated D-dimer, CRP, and fibrinogen levels. We found no association between DVT formation and ICU hospitalization, and mortality.

Venous thromboembolism (VTE) is a common complication in severe COVID-19 patients and may cause morbidity and mortality (22). In COVID-19 patients, pulmonary-related coagulopathy, hemostatic disorders, mechanical ventilation, immobility, comorbidity, etc., are involved in the physiopathology of thromboembolism. In previous studies, advanced age, smoking, obesity, immobilization, previous VTE history, comorbidities, ICU hospitalization, intense inflammation, and hypoxia were reported among the causes that increase the risk of VTE in patients with COVID-19 (10–13,23,24). These factors cause inflam-

**Table 3.** Paired comparisons of CT-SS and laboratory findings according to the presence of deep vein thrombosis

|                                         | Deep vein thrombosis |        |        |         |         |        |        |          |
|-----------------------------------------|----------------------|--------|--------|---------|---------|--------|--------|----------|
|                                         | Absent               |        |        |         | Present |        |        |          |
|                                         | n                    | Mean   | SD     | p value | n       | Mean   | SD     | p value* |
| Pair 1                                  |                      |        |        |         |         |        |        |          |
| First CT-SS                             | 110                  | 6.38   | 6.96   | <0.001* | 21      | 10.86  | 6.04   | 0.075    |
| Second CT-SS                            | 110                  | 13.66  | 7.45   |         | 21      | 14.05  | 7.62   |          |
| Pair 2                                  |                      |        |        |         |         |        |        |          |
| Second CT-SS                            | 56                   | 13.82  | 7.62   | 0.319*  | 10      | 14.80  | 6.20   | 0.231    |
| Third CT-SS                             | 56                   | 14.86  | 8.15   |         | 10      | 13.20  | 6.92   |          |
| Pair 3                                  |                      |        |        |         |         |        |        |          |
| First D-dimer (0-0.5; µg/mL)            | 110                  | 1.14   | 2.21   | 0.001   | 21      | 4.35   | 7.27   | 0.046    |
| Second D-dimer                          | 110                  | 4.14   | 9.50   |         | 21      | 7.32   | 8.63   |          |
| Pair 4                                  |                      |        |        |         |         |        |        |          |
| First PLT (173-360; 10 <sup>9</sup> /l) | 92                   | 230.72 | 90.76  | <0.001  | 19      | 214.47 | 94.80  | 0.144    |
| Second PLT                              | 92                   | 299.64 | 114.42 |         | 19      | 246.16 | 147.28 |          |
| Pair 5                                  |                      |        |        |         |         |        |        |          |
| First PT (12-16.5 sec)                  | 83                   | 15.04  | 6.09   | 0.645   | 15      | 14.57  | 1.84   | 0.127    |
| Second PT                               | 83                   | 15.30  | 3.26   |         | 15      | 18.06  | 8.89   |          |
| Pair 6                                  |                      |        |        |         |         |        |        |          |
| First INR (0.88-1.3)                    | 83                   | 1.15   | 0.64   | 0.127   | 15      | 1.09   | 0.15   | 0.229    |
| Second INR                              | 83                   | 1.29   | 0.88   |         | 15      | 1.16   | 0.14   |          |
| Pair 7                                  |                      |        |        |         |         |        |        |          |
| First aPTT (26-40 sec)                  | 83                   | 29.07  | 5.37   | 0.457   | 14      | 29.63  | 4.04   | 0.519    |
| Second aPTT                             | 83                   | 29.62  | 6.50   |         | 14      | 31.95  | 13.82  |          |
| Pair 8                                  |                      |        |        |         |         |        |        |          |
| First Fibrinogen (200-400; mg/dl)       | 89                   | 555.64 | 169.63 | 0.042   | 18      | 539.85 | 115.47 | 0.016    |
| Second Fibrinogen                       | 89                   | 529.16 | 180.19 |         | 18      | 428.17 | 172.84 |          |
| Pair 9                                  |                      |        |        |         |         |        |        |          |
| First CRP (0-5; mg/L)                   | 91                   | 40.30  | 49.12  | <0.001  | 19      | 79.64  | 60.29  | 0.162    |
| CRP                                     | 91                   | 85.79  | 94.98  |         | 19      | 51.31  | 56.68  |          |

SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, CT-SS: CT Severity Score, aPTT: Activated partial thromboplastin time, CRP: C Reactive Protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, PT: Prothrombin time, SCr: Serum creatinine

Paired Samples Test and (\*) Wilcoxon Signed Ranks Test were used. (Wilcoxon signed-rank test was used when the number of cases was less than 30 and parametric assumptions could not be provided.)

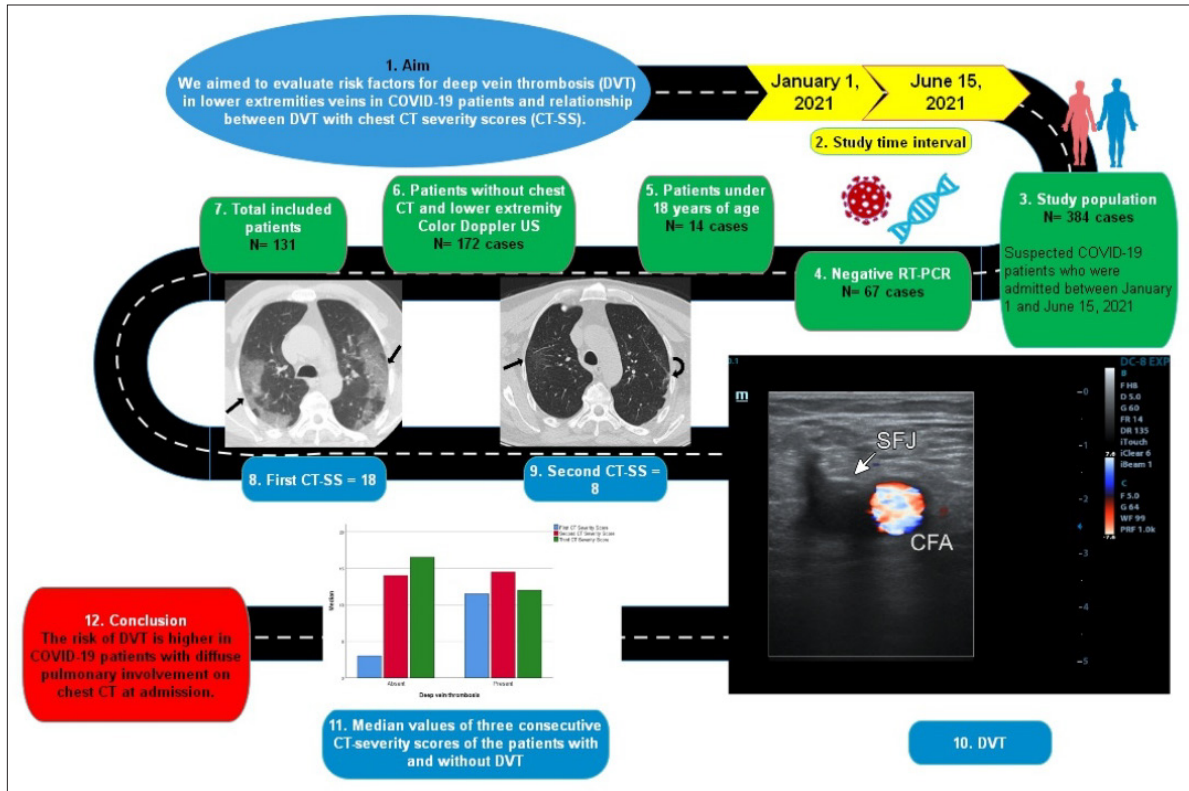
n: Number, PLT: Platelet, INR: International normalized ratio

matory cytokine release, platelet activation, and endothelial damage. As a result, it is thought that the risk of thrombosis and mortality increases as the disease becomes more serious (25).

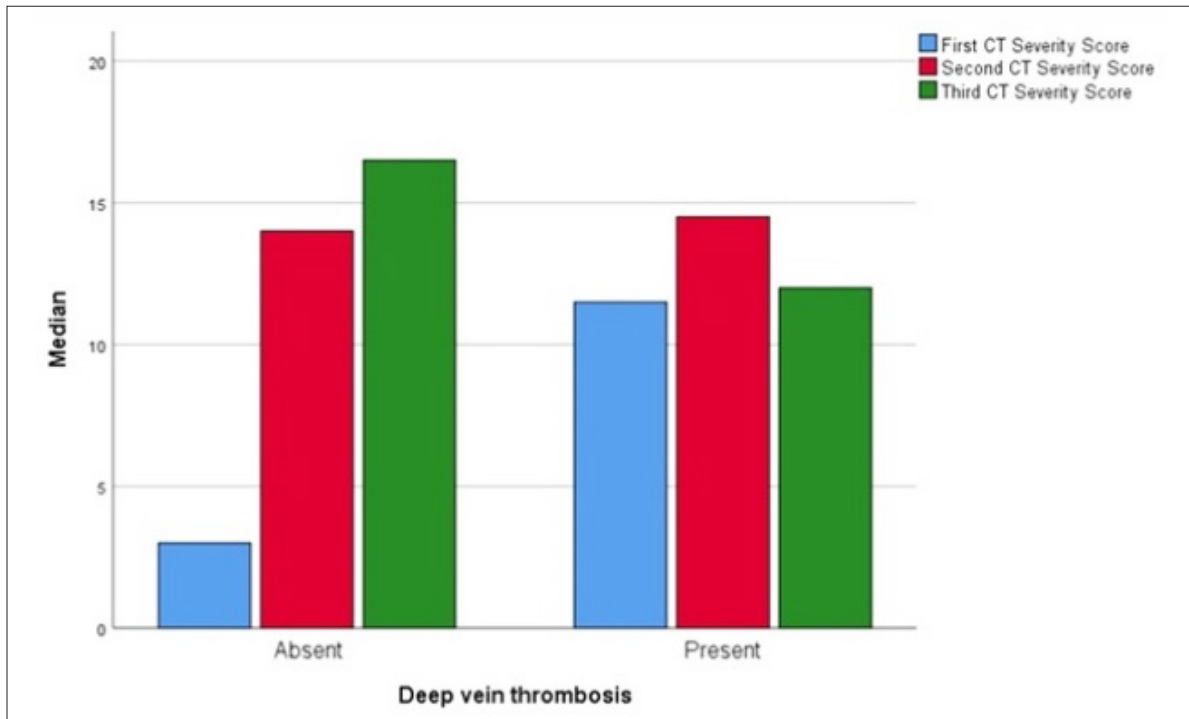
The incidence ranges of DVT and PE in COVID-19 studies were reported as 7.1-35% and 12.1%-16.5%, respectively (26-28). Based on postmortem studies, approximately 10% of COVID-19-attributed fatalities have been estimated to be caused by pulmonary embolism (29). In our study, the incidence of DVT in the lower extremity veins and PE was 16% (21/131) and 7.63% (10/131) in the total study population. We included critical and non-critical COVID-19 patients in

our study and CTPA was administered not to all patients, only to 44 (33.59%) patients with suspected PE. Of these patients, 10/44 (22.7%) had PE.

Many studies have reported an increased risk of VTE in severe COVID-19 patients, and severity classification is generally based on clinical symptoms. It has been reported that patients with severe COVID-19 have a 6 times greater risk of VTE than those who are not severe (19). The severity of COVID-19 pneumonia can be determined by CT-SS, which is crucial for predicting the patient's prognosis. According to Zhou et al., COVID-19 patients who died had a substantially greater total CT-SS than those who recovered (30). Francone et al.



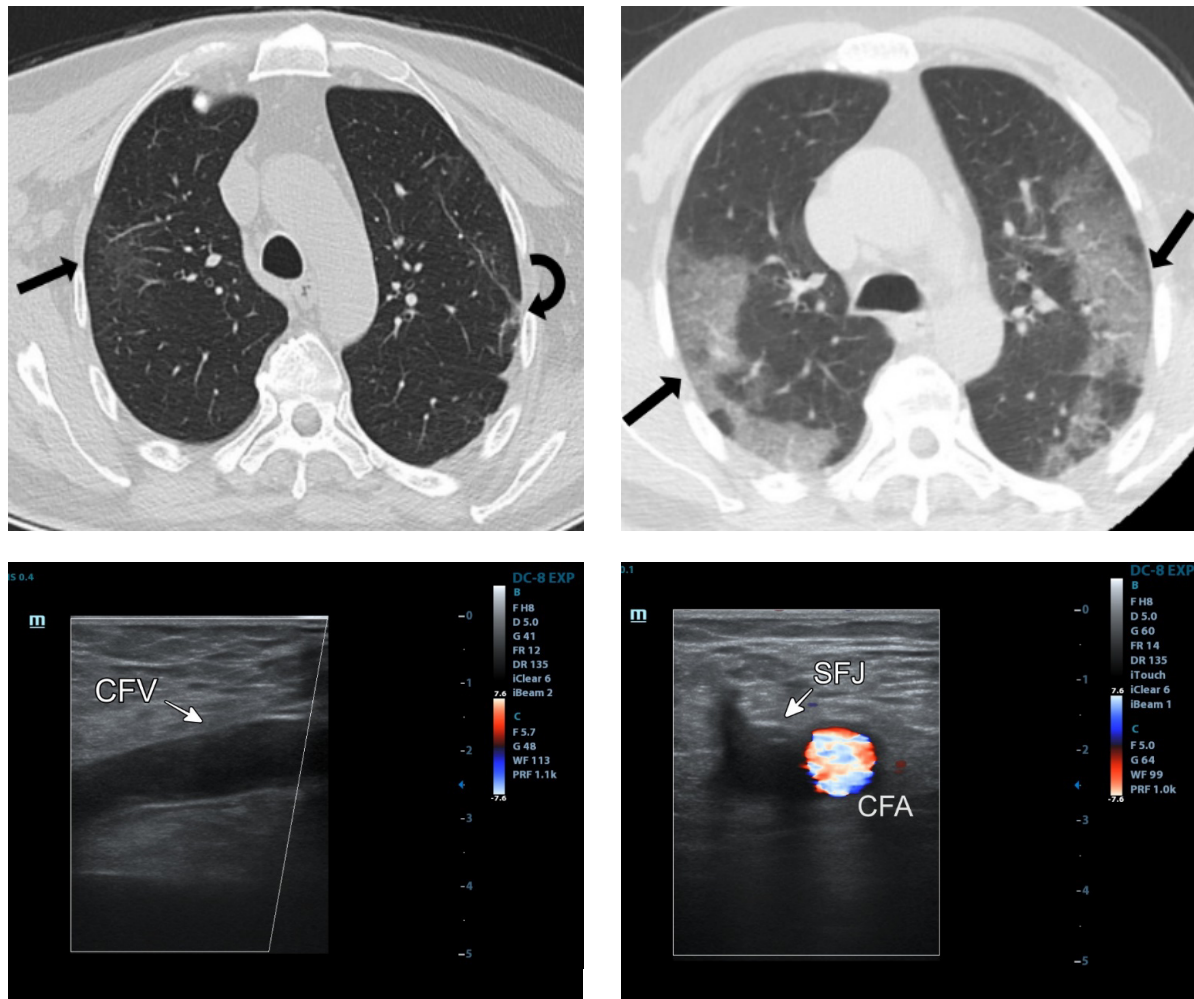
**Figure 1.** Workflow diagram of the study  
SFJ: Saphenofemoral junction, CFA: Common femoral artery



**Figure 2.** The statistical graphic shows the median values of three consecutive CT severity scores of the patients with and without DVT.  
CT: Computed tomography, DVT: Deep vein thrombosis

reported that CT-SS was significantly higher in patients with critical and severe COVID-19 compared to the mild stage (31). Espallargas et al. assigned a score of 1 to 4 for the severity of pulmonary parenchymal involvement rates on chest CTs and examined patients' CTPA. They detected significantly higher pulmonary parenchymal scores in severe COVID-19 patients evolving from PE (32). However, Fang et al. found no difference in radiological severity in subgroups of patients with

and without PE (33). In a recent study, they used a scoring system ranging from 0 to 40 points to calculate CT-SS and grouped patients according to the scores as mild, moderate, and severe. They investigated the correlation between CT severity scores and thromboembolic complications secondary to COVID-19. Chest CT-SS was significantly higher in the group with VTE than in the group without VTE (20). In our study, we used a scoring system in the range of 0-25 when calculating chest



**Figure 3.** A 66-year-old man with a positive RT-PCR test. He was hospitalized after the first CT and treated in non-ICU in our hospital for 22 days.

(a) Axial lung window of non-contrast first chest CT shows bilateral peripherally located ground-glass opacities (straight black arrows). CT severity score=18

(b) Axial lung window of non-contrast second chest CT (20 days after first chest CT) shows minimal ground-glass opacities (straight black arrow) in the right upper lobe and intra and interlobular septal thickening (curved black arrow) in the left upper lob. CT severity score=8

(c), (d) Two days after hospitalization, he had swelling in both lower extremities. Venous Color Doppler US for the diagnosis of DVT was applied to both lower extremities. Gray scale US showed anechoic-hypoechoic thrombus in the acute phase that increased the diameter of the vein, and could not be compressed. Axial (c) and sagittal (d) planes of the color Doppler US showed no flow in the lumen of the saphenofemoral junction and common femoral vein (straight white arrows). (Saphenofemoral junction; CFV: Common femoral vein; CFA: Common femoral artery)

CT-SS. Unlike studies in the literature, we calculated the CT-SS at admission and the 2nd and 3rd chest CT-SS at follow-up and evaluated its relationship with DVT. In our study, chest CT-SS at the time of admission was significantly higher in patients with DVT compared to patients without DVT. Since the first chest CT-SS was higher in the patients with DVT, no significant increase was observed between the first and second CT-SS in pairwise comparisons. However, no significant relationship was found between DVT and the second and third chest CT-SS. This showed us that the risk of DVT is higher, especially in patients with extensive pulmonary involvement in the early period. In pairwise comparisons, there was a substantial rise between the first and second CT-SS since the first CT-SS of patients without DVT was low.

Most studies reported an increased risk of VTE in patients who were admitted to the ICU due to nutritional deficiencies, immobilization, mechanical ventilation and indwelling venous and arterial catheters (34–38). We found no relationship between ICU hospitalization and DVT formation. Patients who were treated at the hospital other than the ICU could not be mobilized as much as the intensive care patients, since their condition was generally serious. Also, there was no significant difference between mortality rates in patients with and without DVT. As a result of the anticoagulant treatment applied in our hospital, there was no increase in death rates in patients with DVT.

Some studies have reported high D-dimer levels, low lymphocyte count, or high neutrophil/lymphocyte ratio and prolongation of coagulation time among the risks of VTE.

They reported that increased serum D-dimer level was the strongest predictor of VTE among them (15,36). Many studies have been conducted to evaluate serum d-dimer levels as a prognostic indicator for VTE in COVID-19 patients. Typically, VTE can be excluded when the dimer is  $< 0.5 \mu\text{g/mL}$  (39). Li et al. reported an increased risk of VTE when dimer levels  $> 2.07 \mu\text{g/mL}$  (19). Some studies reported that elevated D-dimer levels had high sensitivity, ranging from 85% and 100%, but low specificity ranging between 46% and 88.5%, in the diagnosis of VTE (15–17). Low specificity is most likely due to increased d-dimer levels secondary to inflammatory and infectious processes in COVID-19 pa-

tients (39). Therefore, if there are no clinical symptoms of acute VTE in COVID-19 patients with high serum D-dimer values, the possibility of a false-positive should be considered and evaluation for acute VTE may not be necessary (40). Studies have reported that higher CRP levels increase the risk of VTE between 1.03 (41) and 2.71-fold (42). In our study, compatible with the literature, patients with DVT had higher serum D-dimer levels at admission and on the day of CDUS. Also, patients with DVT had higher serum CRP levels at admission serum fibrinogen levels on the day of CDUS.

In the prophylaxis of VTE, antiplatelet and anticoagulant drugs are used. Anticoagulant therapy was supported by the demonstration of a lower mortality rate in COVID-19 patients treated with thromboprophylaxis (43). Our patients (except for outpatients) were given prophylactic anticoagulation treatment after the diagnosis of COVID-19. Taking anticoagulant therapy reduces the frequency of PE (25). In our study, CTPA was not applied to all patients. CTPA was applied to patients with clinically suspected PE. A higher incidence of PE was reported in studies in which CTPA was applied to all patients (25). In our study, 50% of the patients with PE did not have DVT. Similarly, Suh et al. reported more than half of the patients with PE did not have DVT (25).

Zhou et al. reported an increased risk of VTE severity and death in patients with comorbidities such as hypertension, cardiovascular disease, kidney disease, chronic respiratory disease, cerebral vascular disease, malignancy, diabetes, and obesity in their meta-analysis (44). However, in many studies, no significant difference was reported in the incidence of VTE between patients with and without cardiovascular disease, kidney disease, cerebral disease, vascular disease, diabetes, or obesity (19,34,45,46). We also found no significant association between the occurrence of DVT in the lower extremities with comorbidities.

Males were shown to have a considerably higher risk of having DVT in COVID-19 people (OR, 2.27;  $P=0.035$ ). However, age did not affect the occurrence of DVT (47). While some studies have reported a high incidence of VTE in elderly patients (19,45), other studies have found the opposite (38,46). In our study, age and gender did not show a significant relationship with the occurrence of DVT.



The present investigation is the first looking into how the periodic variance in pneumonia's CT severity affects the likelihood of developing DVT. In our study, we found that the risk of DVT is high in patients with severe pneumonia at the time of admission. However, patients with a low pneumonia severity score on the first CT and a high CT-SS on the consecutive second and/or third CT did not have an increased risk of DVT. This showed us an increased risk of DVT in COVID-19 patients who had severe pneumonia at the time of diagnosis.

The present research has some limitations. First, the current study is retrospective, whereas multicenter prospective trials are required. Second, all patients have applied the lower extremity CDUS. However, only the patients with PE suspicion were taken to CTPA. Since CTPA was not performed in all patients, the incidence of PE could not be optimally evaluated.

In conclusion, since the risk of lower extremity DVT may be higher in COVID-19 patients with intense lung involvement on chest CT taken at the time of admission, it is important to start prophylactic anticoagulant treatment in these patients.

### Conflict of interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

## REFERENCES

1. Zhang J, Meng G, Li W, et al. Relationship of chest CT score with clinical characteristics of 108 patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China. *Respir Res.* 2020;21(1):180.
2. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol.* 2020;127:109009.
3. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-721.
4. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020;24(1):360.
5. Rauch A, Dupont A, Goutay J, et al. Endotheliopathy Is Induced by Plasma From Critically Ill Patients and Associated With Organ Failure in Severe COVID-19. *Circulation.* 2020;142(19):1881-4.
6. Voicu S, Delrue M, Chousterman BG, et al. Imbalance between procoagulant factors and natural coagulation inhibitors contributes to hypercoagulability in the critically ill COVID-19 patient: clinical implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(17):9161-8.
7. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung.* 2021;50(2):357-60.
8. Wu MA, Colombo R, Arquati M, et al. Clinical-radiological correlations in COVID-19-related venous thromboembolism: Preliminary results from a multidisciplinary study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(9):e14370.
9. Thomas MR, Scully M. Clinical features of thrombosis and bleeding in COVID-19. *Blood.* 2022;140(3):184-95.
10. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.
11. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
12. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol.* 2012;84(10):1680-96.
13. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-20.
14. Terpos E, Ntanasios-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-47.
15. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-4.
16. Trigonis RA, Holt DB, Yuan R, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients Receiving Prophylactic Anticoagulation. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e805-8.
17. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology.* 2020;296(3):E189-91.
18. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation.* 2018;137(14):1505-15.
19. Li JY, Wang HF, Yin P, et al. Clinical characteristics and

- risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4):1038-48.
20. Elmokadem AH, Mounir AM, Ramadan ZA, Elsedeq M, Saleh GA. Comparison of chest CT severity scoring systems for COVID-19. *Eur Radiol.* 2022;32(5):3501-12.
21. Cronan JJ, Dorfman GS, Scola FH, Schepps B, Alexander J. Deep venous thrombosis: US assessment using vein compression. *Radiology.* 1987;162(1 Pt 1):191-4.
22. The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e425.
23. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.
24. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):937-48.
25. Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2021;298(2):E70-80.
26. Voicu S, Bonnin P, Malissin I, et al. Characteristics of deep vein thrombosis in the critically ill COVID-19 patient - an observational cohort study with Doppler ultrasound measurements. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(2):686-94.
27. Goldhaber SZ, Piazza G. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis. *Cardiovasc Ther A Companion to Braunwald's Hear Dis Fourth Ed.* 2012;19(5):580-95.
28. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021;159(3):1182-96.
29. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med.* 2020;134(4):1275-1284.
30. Zhou S, Chen C, Hu Y, Lv W, Ai T, Xia L. Chest CT imaging features and severity scores as biomarkers for prognostic prediction in patients with COVID-19. *Ann Transl Med.* 2020;8(21):1449.
31. Francone M, Iafrate F, Masci GM, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol.* 2020;30(12):6808-17.
32. Espallargas I, Rodríguez Sevilla JJ, Rodríguez Chiaradía DA, et al. CT imaging of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective analysis. *Eur Radiol.* 2021;31(4):1915-22.
33. Fang C, Garzillo G, Batohi B, et al. Extent of pulmonary thromboembolic disease in patients with COVID-19 on CT: relationship with pulmonary parenchymal disease. *Clin Radiol.* 2020;75(10):780-8.
34. Yu Y, Tu J, Lei B, et al. Incidence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Hospitalized COVID-19 Patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620953217.
35. Dujardin RWG, Hilderink BN, Haksteen WE, et al. Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients. *Thromb Res.* 2020;196:308-12.
36. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995-2002.
37. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):72-81.
38. Kirshblum SC, DeLauter G, Eren F, et al. Screening for Deep Vein Thrombosis in Persons With COVID-19 Upon Admission to an Inpatient Rehabilitation Hospital. *Am J Phys Med Rehabil.* 2021;100(5):419-23.
39. Ahuja N, Bhinder J, Nguyen J, et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 infection: risk factors, prevention, and management. *Semin Vasc Surg.* 2021;34(3):101-16.
40. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876-8.
41. Thondapu V, Montes D, Rosovsky R, et al. Venous thrombosis, thromboembolism, biomarkers of inflammation, and coagulation in coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(4):835-44.
42. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500.
43. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
44. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:47-56.

45. Xiong X, Chi J, Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2021;19(1):32.
46. Koleilat I, Galen B, Choinski K, et al. Clinical characteristics of acute lower extremity deep venous thrombosis diagnosed by duplex in patients hospitalized for coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(1):36-46.
47. Chang H, Rockman CB, Jacobowitz GR, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(3):597-604.

# Medicide in the Gaza Strip: A one-year anatomy of systematic attacks on healthcare services

Gazze Şeridi'nde medicide: Sağlık hizmetlerine yönelik sistematik saldırıların bir yıllık anatomisi

## Abstract

**Aim:** This study critically examines the systematic targeting of healthcare services in the Gaza Strip, positioning these attacks as a deliberate form of medicide. This concept, defined as the intentional destruction of healthcare systems in conflict zones, highlights violations of international humanitarian law and underscores the broader implications for global health security and human rights.

**Methods:** Employing an observational-descriptive retrospective design, the study utilized data from the World Health Organization (WHO) and other international reports. Advanced correlation and regression analyses were conducted to identify the relationships between attack frequency, infrastructure damage, mortality, and disruptions in emergency medical services. Temporal trends and attack patterns were further analyzed to assess the cumulative impact on healthcare systems.

**Results:** The findings reveal that over a one-year period, healthcare facilities, ambulances, and personnel in the Gaza Strip were subjected to systematic assaults, resulting in extensive infrastructure damage and significant loss of life. A sharp escalation in attacks was observed in the first six months, coinciding with increased mortality rates and service disruption. Strong statistical correlations confirm the profound impact of these attacks on the functionality and sustainability of healthcare systems, exacerbating the region's humanitarian crisis.

**Conclusion:** This study identifies medicide as a systematic strategy to dismantle essential healthcare infrastructure, with devastating consequences for vulnerable populations. It calls for urgent international action to reinforce legal frameworks, enhance protective mechanisms, and prioritize the resilience of healthcare systems in conflict settings. By advancing the discourse on the intersection of healthcare, conflict, and international law, this study provides a critical foundation for future policy and advocacy efforts.

**Keywords:** Ambulances; emergency medical services; Gaza Strip; health resources; health services accessibility; medical staffs

## Öz

**Amaç:** Bu çalışma, Gazze Şeridi'nde sağlık hizmetlerine yönelik sistematik saldırıları medicide kavramı çerçevesinde ele almaktadır. Medicide, çatışma bölgelerinde sağlık sistemlerinin kasıtlı olarak yok edilmesini ifade eder. Çalışma, bu saldırıların uluslararası insancıl hukuk ihlalleriyle ilişkisini ve küresel sağlık güvenliği ile insan hakları üzerindeki geniş kapsamlı etkilerini vurgulamaktadır.

**Yöntemler:** Retrospektif nitelikte gözlemsel-tanımlayıcı bir tasarımın kullanıldığı çalışma, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğer uluslararası raporlardan elde edilen verilere dayandırılmıştır. Saldırı sıklığı, altyapı hasarı, ölüm oranları ve acil sağlık hizmetlerindeki aksaklıklar arasındaki ilişkileri belirlemek için ileri düzey korelasyon ve regresyon analizleri yapılmıştır. Ayrıca, saldırıların zamansal eğilimleri ve desenleri değerlendirilerek sağlık sistemlerine yönelik birikimli etkiler incelenmiştir.

**Bulgular:** Bulgular, bir yıllık dönemde sağlık tesislerinin, ambulansların ve personelin sistematik saldırılara maruz kaldığını, bunun sonucunda ciddi altyapı hasarının ve kayıpların meydana geldiğini göstermektedir. İlk altı ayda saldırılarda keskin bir artış görülmüş ve bu durum ölüm oranları ile hizmet kesintilerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Güçlü istatistiksel korelasyonlar, bu saldırıların sağlık sistemlerinin işlevselliği ve sürdürülebilirliği üzerindeki derin etkisini doğrulamaktadır.

**Sonuç:** Bu çalışma, medicide kavramını, temel sağlık altyapısını kasıtlı olarak hedef alan bir strateji olarak tanımlamakta ve bunun savunmasız nüfuslar üzerindeki yıkıcı sonuçlarına dikkat çekmektedir. Çalışma, hukuki çerçevelerin güçlendirilmesi, koruyucu mekanizmaların iyileştirilmesi ve çatışma bölgelerinde sağlık sistemlerinin dayanıklılığının artırılmasını sağlamak için acil uluslararası eylem çağrısında bulunmaktadır. Sağlık, çatışma ve uluslararası hukuk arasındaki kesişim noktalarını ele alan bu çalışma, gelecekteki politika ve savunuculuk çabaları için kritik bir temel sunmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Acil sağlık servisleri; cankurtaranlar; Gazze Şeridi; sağlık çalışanları; sağlık hizmetlerine ulaşılabilirlik; sağlık kaynakları

Melih Çamcı<sup>1</sup>, Ömer Faruk Turan<sup>2</sup>, Muhammed Fatih Baran<sup>3</sup>, Muhammed Şafi Alpaslan<sup>4</sup>, Şeyma Yürsa Soğanda<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Emergency Medicine, Ankara Bilkent City Hospital, Ankara Yıldırım Beyazıt University

<sup>2</sup> Department of Emergency Medicine, Ankara Etilik City Hospital

<sup>3</sup> Department of Family Medicine, Konya City Hospital, University of Health Sciences

<sup>4</sup> Department of Health Management, Institute of Social Sciences, Dicle University

<sup>5</sup> General Directorate of Health Promotion, Ministry of Health

Received/Geliş : 21.01.2025

Accepted/Kabul: 29.03.2025

DOI: 10.21673/anadoluklin.1624118

Corresponding author/Yazışma yazarı

Melih Çamcı

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye.  
E-mail: drmelihi12@gmail.com

## ORCID

Melih Çamcı: 0000-0003-4797-0816  
Ömer Faruk Turan: 0000-0001-8456-8020  
M. Fatih Baran: 0000-0002-1827-2317  
M. Şafi Alpaslan: 0009-0007-7762-3643  
Şeyma Y. Soğanda: 0000-0003-2892-1373

## INTRODUCTION

Armed conflicts profoundly impact societies and their development, leading not only to physical destruction but also to widespread social and humanitarian consequences (1). Access to fundamental human rights, such as security, food, and shelter, becomes a significant challenge in conflict zones (2,3). In this context, healthcare services are critical not only for individuals directly affected by violence but also for sustaining public health systems. Severe bottlenecks arise in areas vital to public health, such as access to clean water, vaccination programs, waste management, adequate nutrition, medical supplies, and hospital services (4-7). The breakdown of health systems in regions affected by hostilities further deteriorates the already fragile conditions of vulnerable populations, exposing them to increased risks of morbidity and mortality (1,8,9). Public health systems collapse under the dual pressures of destroyed infrastructure and heightened demand for medical services, deepening humanitarian crises even further (10).

Emergency health services in conflict zones play a crucial role, not only by delivering critical interventions to stabilize and treat the wounded but also by addressing broader challenges impacting public health. However, the delivery of these services is severely hindered by the conditions of war, particularly systematic attacks targeting medical facilities and healthcare workers (11). Such attacks constitute clear violations of international humanitarian law and contradict the principles of neutrality and protection that underpin medical ethics during wartime. As a result, essential health systems, including emergency medical services, become dysfunctional, leading to widespread humanitarian crises (9-11). According to data from the World Health Organization (WHO), damage to healthcare facilities, as well as the dramatic increase in deaths and injuries, highlights the devastating impact of these attacks (12). The findings unequivocally demonstrate that protecting emergency medical services remains a necessity, even amidst conflict, and that international humanitarian law plays a critical role in safeguarding these essential services (11,13).

The Gaza Strip, with over a year of ongoing conflict and instability, serves as a striking example of

how health systems are deliberately targeted during war (14). Particularly in 2023, attacks on healthcare facilities, healthcare workers, and ambulances reached unprecedented levels, resulting in significant damage to infrastructure and considerable loss of life (12-14). These systematic attacks not only disrupt the provision of emergency medical services but also deprive already heavily affected communities of essential healthcare, further deepening humanitarian crises (9,10,15). Such deliberate actions are characterized by the concept of *medicide*, which refers to the intentional eradication of health systems to inflict widespread harm on a population (16,17).

This study aims to examine the systematic targeting of healthcare services in the Gaza Strip within the framework of international humanitarian law, highlighting the significant impacts of these violations on the sustainability of emergency medical services. Given the pre-existing fragility of Gaza's healthcare infrastructure, these attacks exacerbate existing challenges and place vulnerable populations at even greater risk. By investigating the mechanisms and consequences of these deliberate attacks, this research aims to emphasize the urgent need to protect healthcare services in conflict-affected regions. Furthermore, this study contributes to the existing literature by focusing specifically on the intentional nature of these violations in Gaza, a context that has been insufficiently explored in broader discussions on healthcare protection in conflict zones. These targeted assaults not only endanger public health but also disrupt the social fabric of affected communities, leading to long-term psychological and societal repercussions. This research employs a comprehensive approach, drawing on documented evidence of attacks and current conditions, to assess the broader implications for the enforcement of international humanitarian law and safeguarding of healthcare services in conflict environments.

---

## MATERIAL AND METHODS

### *Data collection and analysis*

This study was designed as an observational-descriptive and retrospective analysis to examine systematic attacks on healthcare services in the Gaza Strip



between October 7, 2023, and October 7, 2024. The study utilized publicly available reports and resources provided by the World Health Organization (WHO) and the United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA). Specifically, detailed information was extracted from WHO's Gaza Health Emergency Response Project datasets and OCHA's comprehensive reports on the impacts of conflicts in the Occupied Palestinian Territories (OPT). Only verifiable data pertaining to the Gaza Strip (North Gaza, Gaza City, Deir al Balah, Khan Yunis, and Rafah cities) were included, with a specific focus on all air and ground attacks targeting healthcare services within the one-year study period. The primary outcomes of the study were the number and type of attacks on healthcare services, the extent of damage to healthcare infrastructure, and the casualties reported among healthcare workers and patients. Secondary outcomes included temporal trends in the frequency and intensity of attacks and a comparative analysis of attack characteristics between two six-month periods. The data were categorized and analyzed based on variables such as the timing and type of attacks, affected groups, and damage to healthcare infrastructure. Special emphasis was placed on understanding the temporal progression of attacks and their cumulative effects on healthcare facilities and personnel.

### **Ethical considerations**

This study does not require ethics approval as it is based on an open-access retrospective dataset. However, scientific ethical principles were strictly adhered to, with careful attention given to the principles of anonymity in data analysis. All data were processed in their original form without modifications, ensuring transparency and accuracy in reporting. The study was conducted in compliance with international ethical standards and the data usage principles outlined by the World Health Organization (WHO). Ethical considerations were continuously reviewed to ensure adherence to international guidelines, particularly in the use of conflict-related data.

### **Statistical analysis**

Statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version 23.0. The normality of data was

assessed using the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. The normality of data was assessed using the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Pearson correlation was performed to examine the strength of relationships between variables. Additionally, time-series analysis was incorporated to identify trends over the study period. Linear and Binary Logistic Regression were employed as part of the regression analyses. The linear regression analysis focused on the predictive relationships between the number of attacks, the extent of damage to healthcare facilities, and the number of resulting casualties, while logistic regression compared differences in attack characteristics between two defined 6-month periods. Statistical significance was set at a p-value of  $<0.05$  within a 95% confidence interval for all tests. A post-hoc power analysis was performed to confirm the adequacy of the sample size for detecting significant trends.

## **RESULTS**

Between October 7, 2023, and October 7, 2024, systematic attacks on healthcare services in the Gaza Strip had significant adverse impacts on health infrastructure, services, and healthcare workers. During the study period, the total number of recorded attacks on healthcare services exhibited a consistent upward trend, culminating in 516 attacks by the end of the analysis. These attacks resulted in 765 reported deaths, including medical staff, and 990 injuries. Furthermore, the total number of damaged healthcare facilities, encompassing hospitals and primary healthcare centers, was documented at 110. Among these facilities, 32 were damaged hospitals, while the number of damaged ambulances progressively increased to 115 (Figure 1).

A correlation analysis was conducted to examine the relationships between the following variables: the number of days since the onset of the attacks, the number of attacks on healthcare facilities, the number of deaths and injuries resulting from these attacks, the number of damaged healthcare facilities, the number of damaged hospitals, and the number of damaged ambulances. The analysis revealed strong positive correlations among all parameters, with statistical significance ( $p<0.001$ ).

**Table 1.** Correlation analysis between the number of elapsed days, attacks, deaths, injuries and damaged healthcare facilities, hospitals, ambulances

|                               |   | Elapsed days | Attacks | Deaths  | Injuries | Damaged healthcare facilities | Damaged hospitals | Damaged ambulances |
|-------------------------------|---|--------------|---------|---------|----------|-------------------------------|-------------------|--------------------|
| Elapsed days                  | r | 1            |         |         |          |                               |                   |                    |
|                               | p | .            |         |         |          |                               |                   |                    |
| Attacks                       | r | 0,933        | 1       |         |          |                               |                   |                    |
|                               | p | <0,001*      | .       |         |          |                               |                   |                    |
| Deaths                        | r | 0,952        | 0,995   | 1       |          |                               |                   |                    |
|                               | p | <0,001*      | <0,001* | .       |          |                               |                   |                    |
| Injuries                      | r | 0,881        | 0,957   | 0,955   | 1        |                               |                   |                    |
|                               | p | <0,001*      | <0,001* | <0,001* | .        |                               |                   |                    |
| Damaged healthcare facilities | r | 0,859        | 0,975   | 0,951   | 0,921    | 1                             |                   |                    |
|                               | p | <0,001*      | <0,001* | <0,001* | <0,001*  | .                             |                   |                    |
| Damaged hospitals             | r | 0,925        | 0,980   | 0,987   | 0,935    | 0,938                         | 1                 |                    |
|                               | p | <0,001*      | <0,001* | <0,001* | <0,001*  | <0,001*                       | .                 |                    |
| Damaged ambulances            | r | 0,890        | 0,993   | 0,981   | 0,958    | 0,985                         | 0,969             | 1                  |
|                               | p | <0,001*      | <0,001* | <0,001* | <0,001*  | <0,001*                       | <0,001*           | .                  |

\*The p-values were determined based on Pearson correlation analysis. p<0.001 indicates a statistically significant correlation.

**Table 2.** Linear regression analysis between the number of damaged facilities and elapsed days, attacks, deaths, and damaged ambulances

|                    | B     | SE    | p*      | 95% CI |       |
|--------------------|-------|-------|---------|--------|-------|
| Elapsed days       | 0,214 | 0,048 | 0,007** | 0,119  | 0,309 |
| Attacks            | 0,178 | 0,013 | 0,001** | 0,151  | 0,196 |
| Deaths             | 0,275 | 0,031 | 0,011** | 0,197  | 0,315 |
| Damaged ambulances | 0,855 | 0,057 | 0,002** | 0,764  | 0,921 |

B: Regression coefficient, SE: Standard error, \*: Linear regression analysis, Adjusted R<sup>2</sup>: 0.985, \*\*p<0.05 was considered statistically significant.

**Table 3.** Logistic regression analysis of the number of attacks and number of damaged healthcare facilities between the first and second 6-month periods

|                               | B     | SE      | p*      | OR       |
|-------------------------------|-------|---------|---------|----------|
| Attacks                       | 0,975 | 133,059 | 0,006** | 2,650    |
| Damaged healthcare facilities | 0,113 | 3,537   | 0,020** | 318434,9 |

B: Regression coefficient, SE: Standard error, OR: Odds Ratio, Cox Snell R<sup>2</sup>: 0,743, Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0,998. \*: Logistic regression analysis.

\*\*p<0.05 was considered statistically significant.

The progression of the number of damaged healthcare facilities over time is depicted in Figure 2. A rapid increase in the number of damaged facilities was observed up to the 100th day, after which the trend plateaued, indicating a stabilization in the rate of facility damage.

A linear regression analysis was performed to investigate the relationship between the number of damaged facilities and several independent variables, including the number of days since the onset of the attacks, the number of attacks on healthcare facilities, the number of deaths resulting from these attacks, and the number of damaged ambulances (Table 2).

The findings indicated that the number of damaged facilities significantly predicted these variables, explaining 98.5% of the variance in the data. Specifically, each additional damaged facility was associated with an increase of 0.214 units in the number of days since the onset of the attacks (p=0.007). An increase of 0.178 units in the number of attacks on healthcare facilities was observed per additional damaged facility (p=0.001). The number of deaths increased by 0.275 units for each additional damaged facility (p=0.011). The number of damaged ambulances increased by 0.855 units per additional damaged facility (p=0.002).

Figure 3 illustrates a comparison of the number of

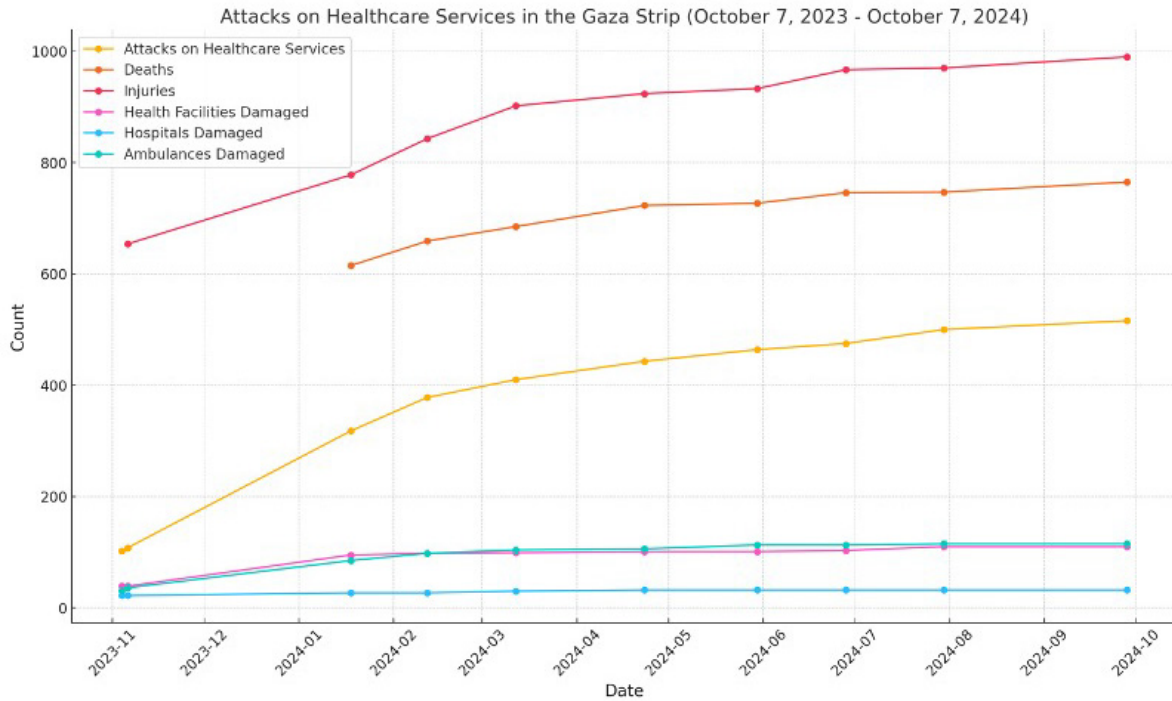


Figure 1. Attacks on healthcare services in the Gaza Strip (October 7, 2023 – October 7, 2024)

attacks on healthcare facilities and the resulting deaths across two six-month periods. The analysis revealed a reduction in both metrics during the second six-month period compared to the first.

A logistic regression analysis was conducted to compare the number of attacks on healthcare facilities and the number of damaged facilities between the first and second six-month periods (Table 3). The analysis showed that, relative to the first six months, the number of attacks on healthcare facilities decreased by 0.975 times in the second six-month period ( $p=0.006$ ). The number of damaged healthcare facilities decreased by 0.113 times during the same period ( $p=0.020$ ).

These findings underscore the severe impact of systematic attacks on healthcare services in the Gaza Strip and highlight temporal variations in the intensity and consequences of these attacks.

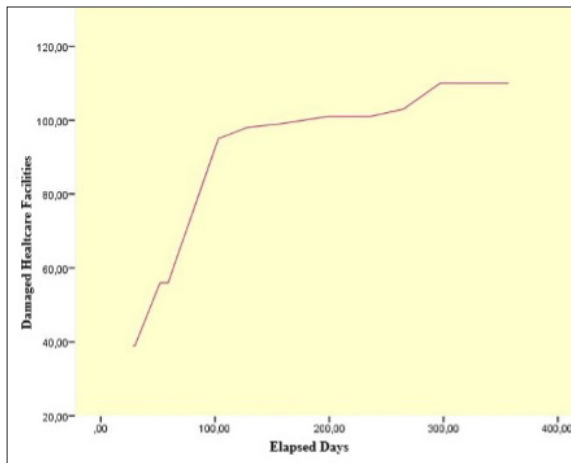
## DISCUSSION AND CONCLUSION

The systematic attacks on healthcare services in the Gaza Strip have been comprehensively analyzed, revealing their multifaceted impact on infrastructure, healthcare workers, and the public health system.

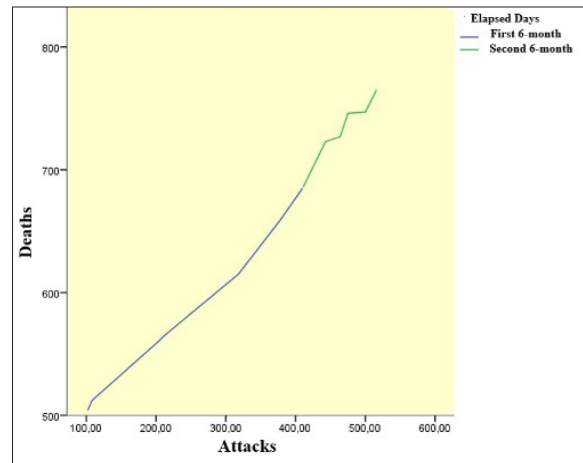
These attacks extend beyond physical destruction, constituting violations of international humanitarian law and ethical norms. Such deliberate targeting of healthcare institutions, medical staff, and critical medical resources aligns with the concept of *medicide*, which refers to the intentional dismantling of healthcare systems through systematic practices.

As highlighted by Abu El Noor et al., the significantly high prevalence of post-traumatic stress disorder (PTSD) among healthcare workers in the Gaza Strip following the 2014 attacks reflects the severe psychological toll such actions impose (17). Living under constant threat undermines trust in the healthcare system's functionality, exacerbating societal trauma and resulting in long-term mental health issues. These findings underscore how the interplay of physical destruction and psychological distress systematically weakens healthcare systems, disrupting service delivery while diminishing the resilience of both healthcare workers and the broader community they serve.

During the one-year study period, the scale of disruption to healthcare services was stark. A total of 516 attacks on healthcare facilities were recorded, resulting in 110 damaged or non-functional facilities, including



**Figure 2.** Relationship between number of elapsed days and damaged healthcare facilities



**Figure 3.** Relationship between the number of attacks and deaths across the first and second 6-month periods

32 hospitals. Additionally, 115 ambulances were damaged, and the human toll included 765 deaths and 990 injuries. These figures illustrate the hazardous nature of accessing healthcare in the region. As emphasized in Mahase's study, a significant proportion of hospitals in the region are either completely non-functional or operating at limited capacity. Specifically, only 7 out of 24 hospitals in North Gaza and 7 out of 12 in South Gaza remain partially operational. The critical shortage of essential medical supplies and resources exacerbates this crisis. A stark example is the Nasser Medical Complex, the largest healthcare facility in the region, which has become inaccessible due to evacuation orders and ongoing hostilities in its vicinity. The World Health Organization (WHO) reported that medical staff were forced to bury their deceased colleagues within hospital grounds. WHO's urgent calls for a ceasefire and appeals for the protection of healthcare services underscore the severity of the humanitarian crisis and the disruption of healthcare provision in the region (18). This situation highlights the international community's critical responsibility in ensuring the sustainability of healthcare systems in conflict zones.

In addition to the immediate destruction of healthcare infrastructure and loss of healthcare personnel, the attacks have had far-reaching public health consequences for the civilian population. The collapse of essential services has severely compromised access to clean drinking water, adequate sanitation, and shelter (4,5). Disruptions in immunization programs have in-

creased the risk of outbreaks of vaccine-preventable diseases such as measles and polio (1,3). Malnutrition has risen due to limited access to food, particularly among children and pregnant women (19). The breakdown of disease surveillance systems has impeded the timely identification and management of infectious disease outbreaks, further straining the fragile health system (6,9). Access to reproductive health services has also been severely curtailed, affecting prenatal care, safe deliveries, and family planning (9). Moreover, patients with chronic conditions such as diabetes, hypertension, and cancer face significant challenges in accessing life-sustaining treatments, leading to preventable morbidity and mortality (7,15). The cumulative impact of these disruptions represents a humanitarian emergency that extends beyond physical injury, severely undermining the well-being and resilience of the population (1,19). Addressing these public health challenges requires a coordinated international response that includes both immediate relief efforts and long-term strategies for rebuilding and strengthening public health infrastructure (3,10).

Attacks on healthcare services have progressively intensified their impact on various components of the healthcare system, posing a multidimensional threat. This study underscores the critical need for enhanced emergency preparedness, echoing the findings of Hamshari et al., who advocate for policy strategies prioritizing emergency response (20). This research demonstrates that such attacks not only damage physi-

cal infrastructure but also severely impair service delivery capacity and emergency response mechanisms. Additionally, inadequate investments in health infrastructure and human resources are shown to weaken emergency preparedness, particularly in the context of long-term consequences. Both this study and Hamshari et al. highlight the shared concern over damage to critical components such as ambulance services, emphasizing that the lack of adequately equipped ambulances undermines emergency response capacity (20). Similarly, shortages of essential medical equipment expose the system's vulnerabilities. These findings stress the importance of developing comprehensive, long-term policies to prevent attacks on healthcare services and mitigate their far-reaching impacts.

The systematic daily increase in attacks on health infrastructure underscores the extreme vulnerability of healthcare systems in conflict zones. In particular, the deliberate targeting of healthcare facilities and ambulances in the Gaza Strip has severely hindered access to essential healthcare services, pushing the system to the brink of collapse (11). Similarly, this study's findings indicate that such attacks exacerbate existing health crises and pose a long-term threat to the sustainability of healthcare delivery. The impacts of these attacks extend beyond physical destruction; they also erode public trust in healthcare services, resulting in significant psychosocial consequences. Kınık et al. emphasized in their study that the psychological trauma experienced by healthcare workers and patients destabilizes the integrity of the healthcare system (11). Consistent with the literature, this study demonstrates that recovery from such destruction and disruption is highly challenging and often leads to enduring public health consequences.

Observations on the increasing number of damaged healthcare facilities over time reveal that health infrastructure is directly impacted by attacks, following a fluctuating trajectory throughout the conflict period. A sharp rise in damaged healthcare facilities within the first 100 days indicates that attacks were heavily concentrated in the early stages, suggesting a deliberate strategy to target healthcare infrastructure. The plateau observed after the 100th day could indicate either a decrease in the intensity of attacks or a limitation in the capacity for further destruction of

healthcare infrastructure. In their study, Kınık et al. examined the period from October 7 to December 30, 2023, and emphasized the escalation of attacks in October, highlighting that healthcare workers were among the most affected groups—a clear indication of an intentional effort to undermine critical components of the healthcare system (11). The obstruction of access to primary healthcare services further supports the notion that these services were systematically and intentionally targeted. Similarly, Alser et al. documented the systematic nature of these attacks, citing the bombing and subsequent military occupation of Nasser Hospital, which rendered it completely inoperative (21).

Arawi describes this violence as an “open war against healthcare services,” stressing its profound humanitarian consequences at both local and global levels. The 364 recorded attacks on healthcare services between October 7 and December 7, 2023, highlight the extensive scale of this campaign and underscore the long-term repercussions of deliberately targeting healthcare infrastructure (22). The findings suggest that in conflict zones, attacks on healthcare systems are often concentrated in the early stages to inflict maximum damage—a strategy frequently observed in such settings. The initial rapid increase in damage, followed by a plateau, provides critical insights into the resilience of healthcare systems during crises, as well as their capacity for recovery and reconstruction. This study underscores the importance of early international humanitarian interventions to mitigate the impacts of these attacks, emphasizing the need for timely and coordinated responses to protect healthcare systems in conflict settings.

The strong association between the number of damaged healthcare facilities and variables such as deaths and injuries underscores the multidimensional and persistent impacts of these attacks on healthcare systems. Notably, the deliberate targeting of ambulance services severely compromises emergency response capacity, leading to increased casualties and disrupting the continuity of healthcare services. The direct correlation between the rise in damaged facilities and human losses highlights the devastating scale of these assaults on healthcare infrastructure. Kınık et al. emphasized in their study that attacks on health-



care facilities, ambulances, and medical staff result in the destruction of critical infrastructure, shortages of medical supplies, and a lack of healthcare personnel. These effects collectively undermine the sustainability of healthcare services and create multilayered, long-lasting consequences (11). Ensuring the protection of healthcare services and maintaining the delivery of emergency medical services are essential to preserving humanitarian values in conflict settings.

The first six months of intensive attacks on healthcare infrastructure, followed by a relative decline in the subsequent six months, necessitate a multidimensional assessment of these attacks, particularly their impact on mortality and morbidity rates. International public outcry is believed to have significantly contributed to the reduction in attacks. Khatib et al. argue that media coverage, advocacy by civil society organizations, and pressure from international institutions may have compelled aggressor parties to reconsider their strategies (23). However, despite the decrease in attack intensity, persistently high mortality rates reflect the enduring consequences of the structural damage inflicted on healthcare infrastructure, which cannot be mitigated by public reaction alone.

Other factors contributing to the decline in attacks include shifts in the conflict's dynamics, political negotiations, and changes in military strategies (23). This reduction in attack intensity offers an opportunity to begin reconstructing the healthcare infrastructure. However, addressing the extensive damage requires long-term planning and strong international cooperation. Additionally, the decline in attacks may partly result from the reduced number of functional healthcare facilities and ambulances, many of which have been rendered inoperative. This structural devastation has weakened access to healthcare services and emergency response capacity, perpetuating high mortality rates. Farhan et al. emphasize that restricted access to healthcare services, combined with other humanitarian crises such as food insecurity, water scarcity, and displacement, has further exacerbated conditions in the region (19). Similarly, Qandil highlights that Gaza's healthcare system continues to face significant challenges. The inadequacy of emergency medical services, persistent resource shortages caused by ongoing attacks, heavy workloads, and the psychological trauma

experienced by healthcare professionals have all negatively impacted the quality of healthcare services, contributing to sustained high mortality rates (24).

Attacks on healthcare infrastructure in conflict zones extend beyond physical destruction, representing violations of international law and human rights. These acts, defined as *medicide*, involve the systematic targeting of medical infrastructure, services, and personnel, carrying significant medical and legal implications. This study highlights the urgent need for international recognition of *medicide* and the role of public outcry in shaping effective preventive measures.

Such attacks constitute crimes under international law, aiming to dismantle healthcare systems and jeopardize global health security. Preventing *medicide* requires raising public awareness, strengthening international mechanisms, building resilient healthcare infrastructure, and enhancing local crisis management capacities. Protecting healthcare systems is not only essential for affected populations but also a strategic imperative for global health security.

The case of Gaza underscores the systematic destruction of healthcare facilities, ambulances, and medical personnel, violating ethical norms and crippling all components of the healthcare system. These attacks exacerbate public health crises and threaten global stability, making immediate and coordinated international action indispensable.

This study has certain limitations. The retrospective reliance on open-source data may have led to the exclusion of unreported incidents, and field conditions likely constrained data collection. Additionally, the cross-sectional design limits the ability to assess the long-term impacts of the attacks. Future research should prioritize examining the prolonged effects of such attacks on healthcare system sustainability to inform more effective policy recommendations.

The systematic attacks on healthcare services in the Gaza Strip represents a significant threat to public health and a stark violation of international humanitarian law. This study highlights the profound and multifaceted impacts of these attacks, including the disruption of healthcare infrastructure, the loss of lives, and the erosion of trust in health systems. By analyzing a one-year period of conflict, the findings underscore the urgent need for strengthened in-

ternational efforts to safeguard healthcare services in conflict zones. While these observations reveal the severity of the challenges faced, they also point to the importance of developing comprehensive policies aimed at protecting health systems and ensuring resilience against future threats. Addressing these issues is critical not only for the affected populations but also for upholding humanitarian principles and promoting global health security.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

## REFERENCES

- Garry S, Checchi F. Erratum to Armed conflict and public health: into the 21st century. *J Public Health (Oxf)*. 2021;43(1):e110.
- Salem MZ, Ertz M, Sarigöllu E. Demarketing strategies to rationalize electricity consumption in the Gaza Strip-Palestine. *Renew Sust Energ*. 2021;143:110956.
- Leaning J, Guha-Sapir D. Natural disasters, armed conflict, and public health. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1836-42.
- Salem MZ, Ertz M. Water consumption rationalization using demarketing strategies in the Gaza Strip, Palestine. *Water Resour Econ*. 2023;43:100227.
- Raab K, Mohammed S, Ralf W. Antecedents of daily disposal routines in the Gaza Strip refugee camps. *Resour Conserv Recycl*. 2021;168:105427.
- Abuhabib AA, Abu-Aita SN, Procter C, Al-Smeri I. Unique situation of Gaza Strip dealing with COVID-19 crisis. *Int J Infect Dis*. 2020;100:149-51.
- Elshami M, Bottcher B, Alkhatib M, et al. Perceived barriers to seeking cancer care in the Gaza Strip: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):28.
- Abudayya A, Bruaset GTF, Nyhus HB, et al. Consequences of war-related traumatic stress among Palestinian young people in the Gaza Strip: A scoping review. *Ment Health Prev*. 2023;32:1-15.
- Abudayya A, Abu Ghali K, Hargreaves S, et al. An urgent call to save and protect lives of vulnerable populations in the Gaza Strip. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;35:100767.
- Ashour M, Zaquout G, Yaghi A, Bal'awi O. Emergency preparedness and response of the Palestinian health system to an Israeli assault on the Gaza Strip, occupied Palestinian territory, in 2012: a qualitative assessment. *Lancet*. 2013;382:np.
- Kınık K, Dag N, Caliskan C, et al. Assault on healthcare in conflict: A critical examination of attacks on medical facilities and personnel in occupied Palestinian territories and Gaza post-October 7 under the lens of international law. *Anatol Clin*. 2024;29(1):1-6.
- World Health Organization (WHO). Evacuation orders by Israel to hospitals in northern Gaza are a death sentence for the sick and injured [Internet]. Geneva: WHO; 2023. [cited 2024 Dec 21]. Available from: <https://www.who.int/news/item/14-10-2023-evacuation-orders-by-israel-to-hospitals-in-northern-gaza-are-a-death-sentence-for-the-sick-and-injured>
- Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA). Hostilities in the Gaza Strip and Israel Flash Update #160 [Internet]. Geneva: OCHA; 2023 Jan [cited 2024 Dec 21]. Available from: <https://www.unocha.org/publications/report/occupied-palestinian-territory/hostilities-gaza-strip-and-israel-flash-update-160-enarhe>
- Palestine Red Crescent Society, Emergency operations room report-Gaza strip. Palestine Red Crescent Society Response Report As of Saturday, October 7th 2023 [cited 2024 Dec 21]. Available from: <https://www.palestinercs.org/public/files/image/2024/latestResponse/en%20302%202024.pdf>
- ElMokhallalati Y, Alaloul E, Shatat M, et al. The Symptom Burden and Quality of Life in Cancer Patients in the Gaza Strip, Palestine: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262512.
- Clair, Jeffrey ST. Medicide in Gaza: the Killing of Dr. Adnan al-Bursh. *CounterPunch*. 2024. [cited 2024 Dec 21]. Available from: <https://www.counterpunch.org/2024/05/10/medicide-in-gaza-the-killing-of-dr-adnan-al-bursh/>
- Abu-El-Noor NI, Aljeesh YI, Radwan AS, et al. Post-Traumatic Stress Disorder Among Health Care Providers Following the Israeli Attacks Against Gaza Strip in 2014: A Call for Immediate Policy Actions. *Arch Psychiatr Nurs*. 2016;30(2):185-91.
- Mahase E. Gaza-Israel conflict: Hundreds of medics are killed or arrested after intense attacks on healthcare facilities. *BMJ*. 2024;384:q203.
- Farhan K, Burhan Tariq M, Kumari J, Bibi L, Salomon I. Famine and disease escalate: Gaza's humanitarian nightmare. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024;86(12):6923-5.
- Hamshari S, Hamadneh S, Ghneem M, et al. Barriers faced by primary healthcare providers in addressing emergencies in the Northern region of Palestine

- before and during the Gaza war. *BMC Prim Care*. 2024;25(1):261.
21. Alser K, Mallah SI, El-Oun YRA, et al. Trauma care supported through a global telemedicine initiative during the 2023-24 military assault on the Gaza Strip, occupied Palestinian territory: a case series. *Lancet*. 2024;404(10455):874-86.
  22. Arawi T. War on healthcare services in Gaza. *Indian J Med Ethics*. 2024;IX(2):130-5.
  23. Khatib R, McKee M, Yusuf S. Counting the dead in Gaza: difficult but essential published correction appears in *Lancet*. 2024;404(10449):237-38.
  24. Qandil M. Gaza: providing emergency care under fire. *Emerg Med J*. 2024;41(4):272-3.

# Long-term impact of COVID-19 restrictions on physical activity and social interactions in young adults

Genç yetişkinlerde COVID-19 kısıtlamalarının fiziksel aktivite ve sosyal etkileşimler üzerindeki uzun dönem etkisi

## Abstract

**Aim:** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) was declared pandemic by World Health Organization on March 11, 2020. Restrictions to prevent the spread of the infection brought about global quarantine process and affected people's physical activity and social interactions. Although COVID-19 restrictions are over today, long-term impact of the restrictions are unclear. The aim of this study is to investigate the long-term impact of COVID-19 restrictions on physical activity and social interactions in young adults, depending on whether they had a history of COVID-19 or not.

**Methods:** This study was conducted with young adults after COVID-19 restrictions. Young adults answered a demographic form and a COVID-19-related questionnaire created by researchers. Physical activity was evaluated with International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF) and calculated in metabolic equivalent (MET). Social interaction anxiety and social phobia were assessed with Social Interaction Anxiety Scale (SIAS) and Social Phobia Scale (SPS), both scored between 0-80, with higher scores indicating greater severity. Data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0. Normality was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Parametric data were compared using the Independent Samples t-Test, and categorical variables with the Chi-Square test.  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** A Total of 163 young adults (age:  $22.17 \pm 1.73$  years, COVID-19/non-COVID-19: 71/92, IPAQ-SF:  $1660.83 \pm 1728.84$  MET, SIAS:  $28.77 \pm 13.53$  SPS:  $22.60 \pm 15.96$ ) participated. We found a statistically significant difference between COVID-19 groups according to the days spent outdoors [52.1% versus 66.3%, COVID-19 (0-3 days) versus non-COVID-19 (4-7 days),  $p = 0.025$ ]. There was no statistically significant difference in IPAQ-SF ( $p = 0.428$ ), SIAS ( $p = 0.540$ ), and SPS ( $p = 0.971$ ) according to having history of COVID-19.

**Conclusion:** Having history of COVID-19 does not affect physical activity and social interactions after restrictions in young adults. However, considering that COVID-19 group spent outdoors less often, we think that impact of COVID-19 restrictions is still open to research.

**Keywords:** COVID-19; social interaction; young adult

## Öz

**Amaç:** Dünya Sağlık Örgütü, 11 Mart 2020'de koronavirus hastalığı-2019'u (COVID-19) pandemi olarak ilan etti. Enfeksiyonun yayılmasını önlemek amacıyla getirilen kısıtlamalar, dünya çapında bir karantina sürecine yol açtı ve insanların fiziksel aktivitelerini ve sosyal etkileşimlerini etkiledi. COVID-19 kısıtlamaları bugün sona ermiş olmasına rağmen, kısıtlamaların uzun vadeli etkileri belirsizdir. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 kısıtlamalarının uzun dönem etkilerinin, bireylerin COVID-19 geçmişi olup olmamasına bağlı olarak, genç yetişkinlerde fiziksel aktivite ve sosyal etkileşimler üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Yöntemler:** Çalışmamız COVID-19 kısıtlamalarından sonra genç yetişkinlerle gerçekleştirilmiştir. Genç yetişkinler, araştırmacılar tarafından oluşturulan demografik bilgi formu ve COVID-19 ile ilgili anketi yanıtladı. Fiziksel aktivite, Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Form (UFAA-KF) ile değerlendirildi ve metabolik eşdeğer (MET) olarak hesaplandı. Sosyal etkileşim kaygısı ve sosyal fobi; Sosyal Etkileşim Kaygı Ölçeği (SEKÖ) ve Sosyal Fobi Ölçeği (SFÖ) ile değerlendirildi; her iki ölçek de 0-80 arasında puanlanır ve daha yüksek puanlar daha büyük şiddeti gösterir. Çalışmanın verileri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 ile analiz edildi. Normallik analizi, Kolmogorov-Smirnov testiyle gerçekleştirildi. Parametrik veriler Independent Samples t-Test ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Toplamda 163 genç yetişkin (yaş:  $22.17 \pm 1.73$  yıl, COVID-19 geçirmiş/COVID-19 geçirmemiş: 71/92, UFAA-KF:  $1660.83 \pm 1728.84$  MET, SEKÖ:  $28.77 \pm 13.53$ , SFÖ:  $22.60 \pm 15.96$ ) çalışmaya katıldı. COVID-19 geçirme durumuna göre belirlenen gruplar arasında dışarıda geçirilen günler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu [%52,1'e karşı %66,3, COVID-19 geçirmiş gruba (0-3 gün) karşı COVID-19 geçirmemiş grup (4-7 gün),  $p = 0,025$ ]. COVID-19 geçirme durumuna göre belirlenen gruplar arasında UFAA-KF ( $p = 0,428$ ), SEKÖ ( $p = 0,540$ ) ve SFÖ ( $p = 0,971$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** COVID-19 geçirme öyküsü, kısıtlamalardan sonra genç yetişkinlerde fiziksel aktivite ve sosyal etkileşimleri etkilememektedir. Ancak, COVID-19 geçirmiş grubun daha az sıklıkla dışarıda zaman geçirdiği göz önüne alındığında, COVID-19 kısıtlamalarının etkisinin araştırmaya açık olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19; genç erişkin; sosyal etkileşim

Nahide Oztoprak<sup>1</sup>,  
Muberra Tanrıverdi<sup>1</sup>,  
Gökhan Can Torpu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Bezmialem Vakıf University

<sup>2</sup> Department of Cardiopulmonary Physiotherapy and Rehabilitation, Institute of Health Sciences, Bezmialem Vakıf University

Received/Geliş : 21.09.2024

Accepted/Kabul: 26.03.2025

DOI: 10.21673/anadoluklin.1554011

Corresponding author/Yazışma yazarı

Gökhan Can Törpü

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiyopulmoner Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-mail: gokhantrp@yahoo.com

## ORCID

Nahide Oztoprak: 0009-0004-3136-5907  
Muberra Tanrıverdi: 0000-0002-7770-9718  
Gökhan Can Törpü: 0009-0004-5400-272X

## INTRODUCTION

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), which started in Wuhan, China, was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020 (1). In order to control the COVID-19 pandemic, some measures have been taken, such as social distancing rules, closure of schools, universities, and workplaces, reducing the use of public places, and restrictions on sports and cultural events. These interventions, recognized for their effectiveness in curtailing the transmission of the virus, successfully addressed the immediate public health crisis (2,3). Although these restrictions were effective in preventing the spread of infection, they caused health problems (4).

The implementation of curfews in response to the COVID-19 pandemic has profoundly disrupted daily routines, significantly impacting individuals' engagement in physical activities. This paradigm shift in lifestyle, a direct consequence of pandemic-induced restrictions, stands as a pivotal factor influencing the physical fitness of diverse populations (5,6). Throughout the pandemic, the dangers associated with physical inactivity and a sedentary lifestyle have emerged as tangible threats, affecting both the health of those infected with the virus and the broader community. Research underscores the critical role of maintaining an active lifestyle, particularly during periods of restricted mobility, to counteract the potential adverse health outcomes associated with sedentary behavior and promote robust physical fitness (7,8). The consequences of prolonged physical inactivity extend beyond the immediate concerns of viral transmission. Long-term physical inactivity can affect biopsychosocial health by affecting many systems in the body (5). Most studies that were conducted in the healthy adult population show that physical inactivity behaviors are prolonged due to the COVID-19 restrictions, and the physical activity level of individuals with chronic diseases, middle-aged people, and especially women decreases significantly (9,10).

Social interaction serves as the lifeblood of human connection, epitomizing the intricate dance of information exchange and interpersonal engagement that binds communities together (11). Communicating and interacting with others is crucial to maintaining social relationships and building social connectedness

(12). Also, the exchange of information and shared experiences within social contexts can influence lifestyle choices, including exercise habits and participation in physical activities. In supportive social environments, individuals may be more motivated to engage in fitness-related behaviors, such as joining group exercise classes or participating in recreational sports (13). Health and disease encompass psychosocial states as well as physiological experiences. This reciprocal relationship between health and social interaction underscores the interconnectedness of human experience. Just as health can shape the quality and frequency of social interactions, so too can social connectedness impact individual well-being. Recognizing this symbiotic relationship is essential for fostering environments that support holistic health and resilience. Therefore, factors that negatively affect an individual's health can easily affect a person's communication and relationships (14,15). Accordingly, it can be said that social distance rules and restriction strategies associated with the COVID-19 pandemic have the potential to reduce the frequency or quality of an individual's social interactions (16). As of March 2020, restrictions were applied in Türkiye to ensure physical distancing requirements and prevent the spread of the pandemic. A curfew was initiated due to COVID-19 restrictions. Shopping malls, restaurants, and cafes were closed, and entertainment, art, and cultural activities were postponed. Face-to-face education was paused, and online distance education started. These restrictions have been suspended since March 2021 (17).

There are studies on the impact of quarantine measures taken during the COVID-19 pandemic on individuals' physical or social activities (18-20). Although these studies provide information about physical and social health status during the COVID-19 pandemic, they did not mention the return and adaptation to physical and social activities after COVID-19 restrictions in young adults. We think that individuals with a history of COVID-19 may face difficulties in the adaptation process after COVID-19 restrictions, and this may change their participation in physical and social activities. The aim of this study is to investigate the long-term impact of COVID-19 restrictions on physical activity and social interactions in young adults, depending on whether they had a history of COVID-19 or not.



## MATERIAL AND METHODS

### Study design

This prospective and cross-sectional study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Bezmialem Vakıf University Non-Interventional Research Ethics Committee (date: 23.06.2022, decision no: 2022/186). This study was registered at ClinicalTrials.gov (#NCT06135623). This study was conducted as an online survey on 'Google Forms'. All young adults took part in the study voluntarily, gave informed consent to participate. Data were collected in June-November 2022.

### Participants

Young adults aged 18-25 without intellectual disabilities were included in the study. The online survey was delivered to approximately 2,500 people and viewed by nearly 1,000 people. 563 people excluded due to age. 274 young adults did not fill out the complete survey. The remaining 163 young adults participated in the study. Participants were divided into two groups: COVID-19 and non-COVID-19 group, depending on whether they had a history of COVID-19 or not.

### Outcomes

Demographic and COVID-19-related characteristics of young adults were assessed with a questionnaire constituted by the researchers. Physical activity levels were scored with the International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF). The anxiety and phobia experienced by the participants during their social interactions were evaluated with the Social Interaction Anxiety Scale (SIAS) and Social Phobia Scale (SPS). Evaluations in the study used self-reported data.

### Demographic characteristics and COVID-19-related questionnaire

Demographic information form included questions about gender, age, height, weight, smoking, using alcohol, chronic disease, and accommodation (dormitory, family home, alone). In the COVID-19-related questionnaire, which was constituted by the researchers, questions were asked about the post-COVID-19 pandemic. In this questionnaire, the presence of a

COVID-19 history, vaccination status, frequency of days spent outdoors, and frequency of participation in cultural and social activities after restrictions were questioned.

### International physical activity questionnaire short form

The short form of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF) was used to determine the physical activity levels. The questionnaire includes a total of 7 questions in 4 separate sections about activities done for at least 10 minutes in the last 7 days. The first two questions are about vigorous physical activity, the next two questions are about moderate physical activity, the next two questions are about walking activity, and the last question is about time spent sitting. The activities in the questionnaire are scored as "Metabolic Equivalent-minutes/week (MET min/wk)" (Total physical activity min/wk: Time spent on vigorous + moderate + walking; MET min/wk:  $8 \times$  vigorous +  $4 \times$  moderate +  $3.3 \times$  walking). Physical activity levels are classified as inactive ( $< 600$  MET min/week), active ( $600 - 3000$  MET min/week), and very active ( $> 3000$  MET min/week) (21-23).

### Social interaction anxiety scale

Social interaction anxiety levels were measured with the Social Interaction Anxiety Scale. SIAS, developed by Mattick and Clarke, measures the anxiety that occurs during a person's interactions with others. The scale contains 20 items where the respondent rates how much each item relates to them using a 5-point Likert scale, scored as 0 points (not at all), 1 point (slightly), 2 points (moderately), 3 points (very), 4 points (extremely). The total score is calculated by summarizing all item scores, meaning that all total scores on SIAS vary between zero and 80. A high score indicates a high level of anxiety (24).

### Social phobia scale

Social phobia levels were evaluated using the Social Phobia Scale. SPS, developed by Mattick and Clarke, is a scale used to assess symptoms such as fear of being watched that occur during routine activities such as eating, drinking, or writing. SPS is comprised of 20 items, where each item is rated on a five-point scale, ranging

from 0 (not at all) to 4 (extremely). The total score is calculated by summarizing all item scores, meaning that all total scores on SPS vary between zero and 80. A high score indicates a high level of social phobia (24). SIAS and SPS are two interrelated and complementary scales used to measure social situations (25).

### Statistical analyses

Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Version 22.0, Chicago, IL., USA) statistical program was used in the data analysis of the study. To select the appropriate advanced statistical analyses for this analysis, whether the distribution of the data groups was normal or not was determined by the “One-sample Kolmogorov-Smirnov” test. The one-sample Kolmogorov-Smirnov test is used to test whether a sample comes from a specific distribution. We can use this procedure to determine whether a sample comes from a population that is normally distributed. Parametric variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (Mean  $\pm$  SD), descriptive variables were expressed as percentages. Pearson correlation coefficients were calculated to test for overall relationships between the contributor variables and International Physical Activity Questionnaire Short Form, Social Interaction Anxiety Scale, and Social Phobia Scale scores, and between COVID-19 history for defined groups. Group comparison of categorical data was done with Chi-Square test. The demographic characteristics of individuals in both groups and the measurements of the questionnaires were compared with “Independent Samples t-Test (Student Test)”. Correlation strength level was evaluated according to Cohen’s Kappa coefficient. Correlation strength was categorized as “very weak” (0.00 - 0.19), “weak” (0.20 - 0.39), “moderate” (0.40 - 0.59), “strong” (0.60 - 0.79), and “very strong” (0.80 - 1.00) (26). In all analyses,  $p < 0.05$  (two-sided) values were considered statistically significant.

## RESULTS

### Demographic characteristics and COVID-19-related questionnaire

A total of 163 (129 female, 34 male) participants were included in the study. The period from the beginning to the end of the restrictions was one year, and the

study was conducted one year after the COVID-19 restrictions. The mean age of participants was  $22.17 \pm 1.73$  years and 91.4% did not have a chronic disease. Demographic characteristics of the participants are presented in table (Table 1.)

While 43.6% ( $n = 71$ ) of the participants were included in the COVID-19 group, 56.4% ( $n = 92$ ) were included in the non-COVID-19 group. Participants’ 95.1% ( $n = 155$ ) were vaccinated against COVID-19 infection. There was a significant difference between the two groups in terms of their thoughts on protecting themselves from COVID-19 infection. During the COVID-19 pandemic, 52.1% ( $n = 37$ ) of the COVID-19 group and 72.8% ( $n = 67$ ) of the non-COVID-19 group thought they could adequately protect themselves against the risk of contamination ( $p = 0.008$ ). A statistically significant difference was found between the groups according to the days spent outdoors. After the restrictions, 52.1% ( $n = 37$ ) of the COVID-19 group spent outdoors 0-3 days a week, while 66.3% ( $n = 61$ ) of the non-COVID-19 group spent 4-7 days a week ( $p = 0.025$ ). There was no significant difference between the COVID-19 group and the non-COVID-19 group in terms of attendance at events such as concerts/theatres ( $p = 0.464$ ) and frequency of going to cafeterias/restaurants ( $p = 0.995$ ). COVID-19-related questionnaire results of the participants are presented in table (Table 2).

### IPAQ-SF, SIAS, and SPS

According to the results of our study, no significant difference was found between the COVID-19 and non-COVID-19 groups regarding IPAQ-SF ( $p = 0.428$ ), SIAS ( $p = 0.540$ ), and SPS ( $p = 0.971$ ). After COVID-19 restrictions, 53.4% ( $n = 87$ ) of the participants were “active” and 31.3% ( $n = 51$ ) were “inactive” and there was no statistically significant difference between the COVID-19 and non-COVID-19 groups ( $p = 0.114$ ). IPAQ-SF (MET), SIAS, and SPS scores of the participants and the comparison results between the groups are given in table (Table 3, Figure 1). No significant relationship was found between the having history of COVID-19 and the IPAQ-SF (MET) ( $r = 0.062$ ;  $p = 0.428$ ), SIAS ( $r = -0.048$ ;  $p = 0.54$ ), and SPS ( $r = 0.003$ ;  $p = 0.971$ ).

**Table 2.** Results of COVID-19-related questionnaire of participants

| Characteristics                                                                            | Total<br>(n = 163) | COVID-19 Group<br>(n = 71) | Non-COVID-19<br>Group<br>(n = 92) | p            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Being vaccinated against COVID-19, n (%)                                                   |                    |                            |                                   |              |
| Yes                                                                                        | 155 (95.1)         | 65 (91.5)                  | 90 (97.8)                         | 0.080        |
| No                                                                                         | 8 (4.9)            | 6 (8.5)                    | 2 (2.2)                           |              |
| Thinking that protected from COVID-19 during the pandemic, n (%)                           |                    |                            |                                   | <b>0.008</b> |
| Yes                                                                                        | 104 (63.8)         | 37 (52.11)                 | 67 (72.82)                        |              |
| No                                                                                         | 59 (36.2)          | 34 (47.89)                 | 25 (27.18)                        |              |
| Worried about entering crowded places after COVID-19 restrictions, n (%)                   |                    |                            |                                   | 0.485        |
| Yes                                                                                        | 110 (67.5)         | 50 (70.4)                  | 60 (65.2)                         |              |
| No                                                                                         | 53 (32.5)          | 21 (29.6)                  | 32 (34.8)                         |              |
| Reducing social activities after COVID-19 restrictions n (%)                               |                    |                            |                                   | 0.910        |
| Never                                                                                      | 6 (3.7)            | 2 (2.8)                    | 4 (4.3)                           |              |
| Sometimes                                                                                  | 72 (44.2)          | 33 (46.5)                  | 39 (42.4)                         |              |
| Always                                                                                     | 85 (52.1)          | 36 (50.7)                  | 49 (53.3)                         |              |
| Going out after COVID-19 restrictions is uncomfortable, n (%)                              |                    |                            |                                   | 0.423        |
| Yes                                                                                        | 97 (59.5)          | 45 (63.4)                  | 52 (56.5)                         |              |
| No                                                                                         | 66 (40.5)          | 26 (36.6)                  | 40 (43.5)                         |              |
| Number of days spent outdoors per week after COVID-19 restrictions, n (%)                  |                    |                            |                                   | <b>0.025</b> |
| 0-3 days                                                                                   | 68 (41.72)         | 37 (52.11)                 | 31 (33.69)                        |              |
| 4-7 days                                                                                   | 95 (58.28)         | 34 (47.89)                 | 61 (66.31)                        |              |
| Attendance at concert/theatre events after COVID-19 restrictions, n (%)                    |                    |                            |                                   | 0.464        |
| Yes                                                                                        | 144 (88.34)        | 61 (85.91)                 | 83 (90.21)                        |              |
| No                                                                                         | 19 (11.66)         | 10 (14.09)                 | 9 (9.79)                          |              |
| Decrease in the frequency of going to cafes/restaurants after COVID-19 restrictions, n (%) |                    |                            |                                   | 0.995        |
| Yes                                                                                        | 6 (3.68)           | 2 (2.82)                   | 4 (4.35)                          |              |
| No                                                                                         | 157 (96.32)        | 69 (97.18)                 | 88 (95.65)                        |              |
| Frequency of meeting with friends after COVID-19 restrictions, n (%)                       |                    |                            |                                   | 0.286        |
| None                                                                                       | 3 (1.8)            | 2 (2.8)                    | 1 (1.1)                           |              |
| Once a week                                                                                | 57 (35)            | 27 (38.0)                  | 30 (32.6)                         |              |
| Two or more per week                                                                       | 103 (63.2)         | 42 (59.2)                  | 61 (66.3)                         |              |
| Group or individual activity preference after COVID-19 restrictions, n (%)                 |                    |                            |                                   | 0.334        |
| Group                                                                                      | 65 (39.9)          | 25 (35.2)                  | 40 (43.5)                         |              |
| Individual                                                                                 | 98 (60.1)          | 46 (64.8)                  | 52 (56.5)                         |              |
| Family/friend relationships affected after COVID-19 restrictions, n (%)                    |                    |                            |                                   | 0.507        |
| Never                                                                                      | 23 (14.1)          | 9 (12.7)                   | 14 (15.2)                         |              |
| Sometimes                                                                                  | 111 (68.1)         | 48 (67.6)                  | 63 (68.5)                         |              |
| Always                                                                                     | 29 (17.8)          | 14 (19.7)                  | 15 (16.3)                         |              |
| Changes in habits after COVID-19 restrictions, n (%)                                       |                    |                            |                                   | 0.152        |
| Never                                                                                      | 13 (8)             | 3 (4.2)                    | 10 (10.9)                         |              |
| Sometimes                                                                                  | 103 (63.2)         | 45 (63.4)                  | 58 (63.0)                         |              |
| Always                                                                                     | 47 (28.8)          | 23 (32.4)                  | 24 (26.1)                         |              |

\* COVID-19: Coronavirus Disease 2019, n: number of participants, %: Percentage, p-values <0.05 were considered significant. Bold denotes p<0.05

**Table 1.** Demographic characteristics of participants

| Characteristics            | Total<br>(n = 163) | COVID-19 Group<br>(n = 71) | Non-COVID-19 Group<br>(n = 92) | <i>p</i>           |
|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Age (years), mean $\pm$ SD | 22.17 $\pm$ 1.73   | 22.44 $\pm$ 1.96           | 21.96 $\pm$ 1.50               | 0.085 <sup>a</sup> |
| Sex, n (%)                 |                    |                            |                                |                    |
| Female                     | 129 (79.1)         | 58 (81.7)                  | 71 (77.2)                      | 0.562 <sup>b</sup> |
| Male                       | 34 (20.9)          | 13 (18.3)                  | 21 (22.8)                      |                    |
| Height (cm), mean $\pm$ SD | 168.30 $\pm$ 8.17  | 168.76 $\pm$ 7.51          | 167.95 $\pm$ 8.66              | 0.535 <sup>a</sup> |
| Weight (kg), mean $\pm$ SD | 62.62 $\pm$ 12.06  | 61.42 $\pm$ 9.92           | 63.54 $\pm$ 13.44              | 0.267 <sup>a</sup> |
| Smoke, n (%)               |                    |                            |                                |                    |
| Yes                        | 43 (26.4)          | 18 (25.4)                  | 25 (27.2)                      | 0.859 <sup>b</sup> |
| No                         | 120 (73.6)         | 53 (74.6)                  | 67 (72.8)                      |                    |
| Alcohol, n (%)             |                    |                            |                                |                    |
| Yes                        | 56 (34.4)          | 26 (36.6)                  | 30 (32.6)                      | 0.621 <sup>b</sup> |
| No                         | 107 (65.6)         | 45 (63.4)                  | 62 (67.4)                      |                    |
| Chronic diseases, n (%)    |                    |                            |                                |                    |
| Yes                        | 14 (8.6)           | 8 (11.3)                   | 6 (6.5)                        | 0.399 <sup>b</sup> |
| No                         | 149 (91.4)         | 63 (88.7)                  | 86 (93.5)                      |                    |
| Accommodation, n (%)       |                    |                            |                                |                    |
| Dormitory                  | 39 (23.9)          | 14 (19.7)                  | 25 (27.2)                      | 0.318 <sup>b</sup> |
| Family Home                | 105 (64.4)         | 48 (67.6)                  | 57 (61.9)                      |                    |
| Alone                      | 19 (11.7)          | 9 (12.7)                   | 10 (10.9)                      |                    |

\* COVID-19: Coronavirus Disease 2019, n: number of participants, SD: standard deviation, cm: centimeter, kg: kilogram. *p*-values were calculated from <sup>a</sup>Independent Samples t-Test and <sup>b</sup>Chi-Square test. *p*-values <0.05 were considered significant.

**Table 3.** IPAQ-SF, SIAS and SPS scores of participants

| Dependent outcomes                     | Total<br>(n = 163)    | COVID-19 Group<br>(n = 71) | Non-COVID-19 Group<br>(n = 92) | <i>p</i>           |
|----------------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------|
| IPAQ-SF MET total score, mean $\pm$ SD | 1660.83 $\pm$ 1728.84 | 1538.30 $\pm$ 1747.84      | 1760.29 $\pm$ 1705.99          | 0.428 <sup>a</sup> |
| IPAQ-SF MET Category, n (%)            |                       |                            |                                |                    |
| <600 MET (Inactive)                    | 51 (31.3)             | 25 (35.2)                  | 26 (28.3)                      | 0.114 <sup>b</sup> |
| 600-3000 MET (Active)                  | 87 (53.4)             | 39 (54.9)                  | 48 (52.2)                      |                    |
| >3000 MET (Very Active)                | 25 (15.3)             | 7 (9.9)                    | 18 (19.5)                      |                    |
| SIAS, mean $\pm$ SD                    | 28.77 $\pm$ 13.53     | 29.52 $\pm$ 13.64          | 28.20 $\pm$ 13.49              | 0.540 <sup>a</sup> |
| SPS, mean $\pm$ SD                     | 22.60 $\pm$ 15.96     | 22.54 $\pm$ 16.50          | 22.64 $\pm$ 15.62              | 0.971 <sup>a</sup> |

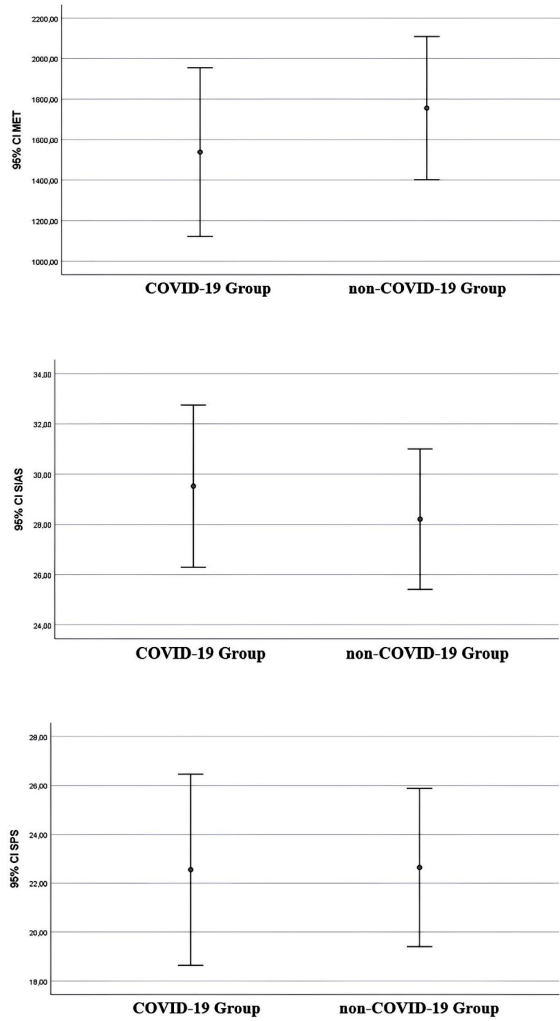
\* COVID-19: Coronavirus Disease 2019, SD: standard deviation, IPAQ-SF: International Physical Activity Questionnaire Short Form, MET: metabolic equivalent, SIAS: Social Interaction Anxiety Scale, SPS: Social Phobia Scale, n: number of participants. *p*-values were calculated from <sup>a</sup>Independent Samples t-Test and <sup>b</sup>Chi-Square test. *p*-values <0.05 were considered significant.

## DISCUSSION AND CONCLUSION

This study investigated the long-term impact of COVID-19 restrictions in terms of physical activity and social interactions in young adults by comparing COVID-19 and non-COVID-19 groups. As a result of the main findings of the study, no significant relationship was found between the having history of COVID-19 and IPAQ-SF (MET), SIAS, and SPS. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the

physical activity and social interaction levels of young adults after COVID-19 restrictions.

The prevailing consensus within studies underscores the critical importance of maintaining physical activity even during the COVID-19 quarantine. This recommendation stems from the well-established understanding that regular exercise is integral to overall health, immune function, and mental well-being. However, certain studies present a contrasting narrative, indicating a discernible decrease in the level of physical



**Figure 1.** IPAQ-SF (MET) (a), SIAS (b), and SPS (c) results according to the COVID-19 and non-COVID-19 Groups (CI: Confidence Interval, COVID-19: Coronavirus Disease 2019, MET: metabolic equivalent, SIAS: Social Interaction Anxiety Scale, SPS: Social Phobia Scale)

activity associated with the quarantine process (27,28). The reported positive influence of increased physical activity on healthy lifestyle behaviors among college students aged 18-25 unveils a compelling connection that goes beyond mere exercise routines. This observation resonates with the broader understanding that physical activity serves as a linchpin for fostering comprehensive well-being, especially during a pivotal life stage (29). The research conducted by Gjaka et al. offers a poignant glimpse into the repercussions of COVID-19 restrictions on the lifestyle choices of young people, presenting a narrative of decreased physical

activity and an upsurge in sedentary behavior (30). In another study conducted with young individuals and students, it was seen that the COVID-19 period led to decreased physical activity and increased sitting time (31). The synthesis of these studies collectively signals a concerning decline in physical activity levels among young adults throughout the COVID-19 pandemic. The implications are far-reaching, emphasizing the need for targeted interventions and tailored public health initiatives to counteract the potential long-term consequences on physical well-being during periods of societal upheaval. According to our study, having a history of COVID-19 does not affect physical activity after COVID-19 restrictions. We think that the reason for this situation is that COVID-19 restrictions are applied equally to the entire society. In addition, the high vaccination rates of our participants may have had an impact on adaptation to physical and social activities.

It is known that the COVID-19 pandemic causes changes in the social anxiety levels of individuals (32). Long et al., emphasized that the COVID-19 pandemic may have an impact on the weakening of social relationships and relational mechanisms (33). Gough et al. showed that COVID-19 restrictions reduced levels of social interaction in older adults in Australia. This empirical evidence underscores the pervasive nature of the pandemic's influence, transcending geographical boundaries and affecting diverse demographic groups (18). A notable revelation emerges when considering the impact of the pandemic on individuals with different personality traits. Contrary to expectations, the pandemic appears to be an equalizer in its effects, impacting both introverted and extroverted individuals uniformly (34). In our study, it was observed that having a history of COVID-19 did not affect social interaction and social phobia after COVID-19 restrictions. The fact that the COVID-19 pandemic occurred in a period when technology was used intensively, and communication could be easily maintained online may be a reason for the lack of difference. The continuous utilization of online platforms for communication, education, and physical therapy during the pandemic may have played a pivotal role in fostering a smoother transition for participants in adapting to physical and social activities post-restrictions. This observation implies that the familiarity and reliance on technol-



ogy served as a bridge to maintain social connections, even in the absence of physical proximity (35, 36). Therefore, participants' adaptation to physical and social activities was easier after the restrictions, whether they had a history of COVID-19 or not. This finding leads to the need for more in-depth investigation of the numerous factors affecting post-pandemic social behavior. It highlights the need for a nuanced understanding of the intricate interplay between personal experiences, societal shifts, and individual resilience in shaping the post-pandemic social landscape.

This study has successfully delved into the complex landscape of sentiments surrounding the reintegration into physical and social activities post-COVID-19 restrictions. The achievement of this goal is underscored by the adoption of a sophisticated multidimensional evaluation method, a strategic approach that scrutinized not only the repercussions on physical health but also the intricate dynamics influencing social well-being. By employing multidimensional evaluation, this study transcends traditional analyses, recognizing the inherent interconnection between physical and social dimensions of human experience. It goes beyond the surface, providing a holistic understanding of how the restrictive measures implemented during the pandemic have shaped individuals' responses to both the altered physical landscapes and the transformed social dynamics. However, the current study has some limitations. Firstly, we did not evaluate the participants before and during the pandemic. Secondly, the research was conducted via the internet, and therefore, the method could not be controlled at an optimum level. However, being online has increased the accessibility of working. Finally, we think that the high gender difference of the participants in our study (79.1% female, 20.9% male) may cause a change in parameters. Also, it should not be ignored that the measures taken during the COVID-19 period differ according to region and population (37). According to the results of our study, multidimensional physical and social evaluations, including possible social problems, should be determined in young adults and, if necessary, their rehabilitation should be provided by health professionals especially physiotherapists (38).

In conclusion having a history of COVID-19 does not affect physical activity and social interactions after

COVID-19 restrictions in young adults. However, a noteworthy observation is the reduced time spent outdoors by the COVID-19 group after the restrictions. This observation prompts further inquiries into the nuanced effects of COVID-19 measures on individuals' behaviors, particularly with respect to outdoor activities and their potential ramifications on physical fitness. The implications of reduced outdoor time could have a cascading effect on physical health, potentially influencing overall fitness levels and wellness. It is conceivable that the altered patterns of outdoor engagement may correlate with changes in exercise routines, access to fitness facilities, and motivation for physical activity. Understanding these dynamics is crucial, not just for assessing the immediate post-restriction period but also for anticipating and mitigating potential long-term consequences on the physical well-being of the population. As we navigate the aftermath of the pandemic, it becomes increasingly evident that the full scope of the impact of COVID-19 restrictions is still unclear. Therefore, we assert that comprehensive and longitudinal studies are imperative to unravel the complex interplay between the pandemic, its associated restrictions, and the long-term behaviors, choices, and physical fitness of individuals, especially among the younger demographic. It is only through a thorough exploration of these factors that we can gain a more accurate understanding of the lasting repercussions and inform public health strategies and interventions effectively.

### **Conflict of interest and financial disclosure**

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. This study was supported by Scientific and Technological Research Institution of Turkey (Turkish: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu, TÜBİTAK) (Grant: 1919B012109458).

### **REFERENCES**

1. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-6.
2. Bordarie J, Aguerre C, Bolteau L. A longitudinal approach of lockdown effects on quality of life and the expression of anxiety-depressive disorders according

- to sensory processing sensitivity. *Psychol Health Med*. 2022;27(10):2288-99.
3. Goodyear VA, Boardley I, Chiou SY, et al. Social media use informing behaviours related to physical activity, diet and quality of life during COVID-19: a mixed methods study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1333.
4. Ejiri M, Kawai H, Kera T, et al. Exercise as a coping strategy and its impact on the psychological well-being of Japanese community-dwelling older adults during the COVID-19 pandemic: A longitudinal study. *Psychol Sport Exerc*. 2021;57:102054.
5. Srivastav AK, Sharma N, Samuel AJ. Impact of Coronavirus disease-19 (COVID-19) lockdown on physical activity and energy expenditure among physiotherapy professionals and students using web-based open E-survey sent through WhatsApp, Facebook and Instagram messengers. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021;9:78-84.
6. Methnani J, Amor D, Yousfi N, Bouslama A, Omezzine A, Bouhleb E. Sedentary behavior, exercise and COVID-19: immune and metabolic implications in obesity and its comorbidities. *J Sports Med Phys Fitness*. 2021;61(11):1538-47.
7. Woods JA, Hutchinson NT, Powers SK, et al. The COVID-19 pandemic and physical activity. *Sports Med Health Sci*. 2020;2(2):55-64.
8. MacEachern S, Forkert ND, Lemay JF, et al. Physical activity participation and barriers for children and adolescents with disabilities. *Int J Disabil Dev Educ*. 2022;69(1):204-16.
9. Rousset S, Douarre M, Poyet A, et al. Objective evaluation of the first post-lockdown on physical activity, sedentary behavior and food choice in a sample of French young adult students. *Prev Med Rep*. 2022;28:101863.
10. Caputo EL, Feter N, Leite JS, et al. Physical activity trajectory in the first 10 months of the COVID-19 pandemic in Southern Brazil: a follow-up study. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022;14(1):58.
11. Jeon BJ, Son SM. Social interaction changes in people with intellectual disabilities through the application of equine-assisted intervention in Korea. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):3573-81.
12. Ji JL, Basanovic J, MacLeod C. Social activity promotes resilience against loneliness in depressed individuals: a study over 14-days of physical isolation during the COVID-19 pandemic in Australia. *Sci Rep*. 2022;12(1):7155.
13. Bauman AE, Reis RS, Sallis JE, et al. Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not?. *Lancet*. 2012;380(9838):258-71.
14. Donovan EE, Alducin R, Spaulding K, et al. The labor of talking to stay healthy and socially connected: Communication work during the COVID-19 pandemic. *SSM Qual Res Health*. 2022;2:100102.
15. Papaioannou A, Schinke R, Chang Y, et al. Physical activity, health and well-being in an imposed social distanced world. *Int J Sport Exerc Psychol*. 2020;18(4):414-9.
16. Rogers SL, Cruickshank T. Change in mental health, physical health, and social relationships during highly restrictive lockdown in the COVID-19 pandemic: evidence from Australia. *PeerJ*. 2021;9:e11767.
17. 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):489-94.
18. Gough C, Barr C, Lewis LK, Hutchinson C, Maeder A, George S. Older adults' community participation, physical activity, and social interactions during and following COVID-19 restrictions in Australia: a mixed methods approach. *BMC Public Health*. 2023;23(1):172.
19. Forbes P, Pronizius E, Feneberg AC, et al. The benefits and limits of social interactions during COVID-19 lockdown. *PsyArXiv Preprints*. 2021.
20. De Groef A, Hallemans A, Gebruers N, et al. The impact of COVID-19 lockdown on the general health status of people with chronic health conditions in Belgium: a cross-sectional survey study. *Physiother Theory Pract*. 2023;39(6):1189-204.
21. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
22. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:115.
23. Saglam M, Arikan H, Savci S, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills*. 2010;111(1):278-84.
24. Mattick RP, Clarke JC. Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. *Behav Res Ther*. 1998;36(4):455-70.
25. Ouyang X, Cai Y, Tu D. Psychometric Properties of the Short Forms of the Social Interaction Anxiety Scale and the Social Phobia Scale in a Chinese College Sample. *Front Psychol*. 2020;11:2214.

26. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):276-82.
27. Chtourou H, Trabelsi K, H'mida C, et al. Staying Physically Active During the Quarantine and Self-Isolation Period for Controlling and Mitigating the COVID-19 Pandemic: A Systematic Overview of the Literature. *Front Psychol*. 2020;11:1708.
28. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients*. 2020;12(6):1583.
29. Saldıran TÇ, Tanrıverdi M, Cakar E. Relationship between physical activity and healthy lifestyle behaviors in college students. *J Basic Clin Health Sci*. 2019;3(2):58-62.
30. Gjaka M, Feka K, Bianco A, et al. The Effect of COVID-19 Lockdown Measures on Physical Activity Levels and Sedentary Behaviour in a Relatively Young Population Living in Kosovo. *J Clin Med*. 2021;10(4):763.
31. Castañeda-Babarro A, Arbillaga-Etxarri A, Gutiérrez-Santamaría B, Coca A. Physical Activity Change during COVID-19 Confinement. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6878.
32. Quittkat HL, Düsing R, Holtmann FJ, Buhlmann U, Svaldi J, Vocks S. Perceived Impact of Covid-19 Across Different Mental Disorders: A Study on Disorder-Specific Symptoms, Psychosocial Stress and Behavior. *Front Psychol*. 2020;11:586246.
33. Long E, Patterson S, Maxwell K, et al. COVID-19 pandemic and its impact on social relationships and health. *J Epidemiol Community Health*. 2022;76(2):128-32.
34. Kroencke L, Humberg S, Breil SM, et al. Extraversion, social interactions, and well-being during the COVID-19 pandemic: Did extraverts really suffer more than introverts?. *J Pers Soc Psychol*. 2023;125(3):649-79.
35. Foo CC, Cheung B, Chu KM. A comparative study regarding distance learning and the conventional face-to-face approach conducted problem-based learning tutorial during the COVID-19 pandemic. *BMC Med Educ*. 2021;21(1):141.
36. Peterson S. Digital physical therapy practice and payment during the COVID-19 pandemic: A case series. *Physiother Theory Pract*. 2023;39(2):469-78.
37. Wang D, Mao Z. A comparative study of public health and social measures of COVID-19 advocated in different countries. *Health Policy*. 2021;125(8):957-71.
38. Tanrıverdi M, Yekelenga S. Genç Yetişkinlerde Dijital Oyun Bağımlılığının Sağlıklı Yaşam Parametreleri Üzerine Etkisi. *Bağımlılık Dergisi*. 2019;20(4):224-31.

# Phenotypic and molecular determination of biofilm formation and antibiotic resistance of coagulase negative staphylococci isolated from food samples of animal origin in Turkey

Türkiye’de hayvansal kaynaklı gıda örneklerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokokların biyofilm oluşturmaları ve antibiyotik dirençliliklerinin fenotipik ve moleküler olarak belirlenmesi

## Abstract

**Aim:** This study aimed to investigate the antibiotic resistance and biofilm formation characteristics of the coagulase-negative Staphylococcus (CNS) isolated from various animal food samples (raw milk, cheese, chicken, meat).

**Methods:** A total of 60 Staphylococcus isolates collected from various animal food samples (raw milk, cheese, chicken, meat) were obtained from the frozen culture collection of the Microbiology Laboratory of the Gazi University. The isolates were assessed regarding antibiotic resistance, biofilm and s-layer formation, and biofilm-associated genes.

**Results:** In total, 22 CNS isolates were identified. The CNS isolates were highly resistant to fosfomycin (68.2%; 15/22), fusidic acid (63.6%, n=14/22), and tetracycline (59.1%, n=13/22). There was an intermediate resistance to other antibiotics as well. There was very strong slime production (54.5%, n=12/22) and S-layer production (40.9%, n=9/22). The biofilm formation of CNS isolates was better at 24 hours. Regarding the biofilm-producing genes, 10 (45%) of 22 CNS isolates were positive for the icaA gene, and 4 (18%) isolates were positive for the icaD gene, while all of the isolates were negative for the bap gene.

**Conclusion:** The CNS existing in foods from animals may lead to public health problems with clinical implications as a result of being one of the important factors associated with antibiotic resistance. The bacteria that can gain antibiotic resistance and biofilm formation capabilities in the stages of production and consumption may be a critical healthcare issue for humans and animals.

**Keywords:** Antibiotic resistance; biofilms; coagulase; PCR; staphylococcus

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, çeşitli hayvansal gıda örneklerinden (çiğ süt, peynir, tavuk, et) izole edilen koagülaz-negatif Stafilokokların (KNS) antibiyotik direnci ve biyofilm oluşturma özelliklerini araştırmaktır.

**Yöntemler:** Çeşitli hayvansal gıda örneklerinden (çiğ süt, peynir, tavuk, et) izole edilen toplam 60 Staphylococcus izolatı, Üniversitenin Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nın dondurulmuş kültür koleksiyonundan elde edilmiştir. İzolatlar antibiyotik direnci, biyofilm ve S tabakası oluşturma ve biyofilme ilişkili genler açısından değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Test edilen izolatların 22’si KNS olarak tanımlanmıştır. KNS izolatları fosfomisin (%68,2; 15/22), fusidik asit (%63,6, n=14/22) ve tetrasikline (%59,1, n=13/22) yüksek oranda dirençli bulunmuştur. Diğer antibiyotiklere karşı orta düzeyde direnç tespit edilmiştir. Slime üretimi (%54,5, n=12/22) ve S-tabakası üretiminin (%40,9, n=9/22) oldukça yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. KNS izolatlarının biyofilm oluşumunun 24 saatlik deneyde daha güçlü olduğu görülmüştür. Biyofilm oluşumu ile ilgili gen araştırmasında, 22 KNS izolatının 10’unun (%45) icaA geni için ve 4’ünün (%18) icaD geni için pozitif olduğu, izolatların tümünün bap geni için negatif olduğu belirlenmiştir.

**Sonuç:** Hayvanlardan elde edilen gıdalarda bulunan KNS’ler, antibiyotik direnci ile ilişkili önemli faktörlerden biri olması sebebiyle klinik etkileri olan halk sağlığı sorunlarına yol açabilmektedirler. Üretim ve tüketim aşamalarında antibiyotik direnci ve biyofilm oluşturma yeteneği kazanabilen bakteriler, insanlar ve hayvanlar için kritik bir sağlık sorunu oluşturabilmektedirler.

**Anahtar Sözcükler:** Antibiyotik direnci; biyofilm; koagülaz; PCR; stafilokok

**Meryem Burcu Kulahcı<sup>1</sup>,  
Ebru Beyzi<sup>2</sup>, Sumru Çitak<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Biology,  
Faculty of Science, Gazi  
University

<sup>2</sup> Department of Medical  
Services and Techniques,  
Vocational School of Health  
Services, Gazi University

Received/Geliş : 21.10.2024

Accepted/Kabul: 04.12.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1571130

**Corresponding author/Yazışma yazarı**

**Meryem Burcu Kulahcı**

Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji,  
Ankara, Türkiye.

E-mail: meryemburcu@gazi.edu.tr

## ORCID

Meryem B. Kulahcı: 0000-0002-5007-5209

Ebru Beyzi: 0000-0002-5292-9554

Sumru Çitak: 0000-0003-1925-0483

## INTRODUCTION

Coagulase-negative staphylococci (CNS) have been considered commensal or opportunistic microorganisms that could impact the health of humans and animals. The CNS seems important regarding food safety, as they possess the potential to contaminate food products derived from animals, including minced meat, cheese, raw chicken meat, milk, and sausage (1-3).

The emergence of antimicrobial resistance in pathogenic bacteria presents a significant issue attributable to the indiscriminate administration of antibiotics for both the treatment and prophylaxis of infections in animals, coupled with their utilization as growth promoters in animal husbandry and medical therapies. The prevalence of antibiotic resistance among bacterial populations has escalated concomitantly with the heightened application of antibiotics within both community settings and the food production sector (4).

The slime factor is a glycocalyx material with an amorphous capsule structure consisting of 40% carbohydrates and 27% proteins. The slime is an extracellular polysaccharide that provides adhesion to plastic and metal surfaces and gives the bacteria an antiphagocytic property while preventing the entry of antimicrobials into the bacteria. The slime production of coagulase-negative and positive Staphylococci is associated with its virulence as it protects the bacteria from the host defense while contributing to biofilm formation (5).

The S-layer consists of a (glyco) protein known as the S-protein with a molecular mass between 40 and 200 kDa. The surface layer proteins crystallize into a two-dimensional layer outside the bacterial cell wall. The S-layer is a protective sheath against harmful environmental agents and determines the cell shape of archaea. Pathogens are capable of utilizing variations in S-layer structures to acclimate to diverse stressors, including the immune responses of the host and significant environmental fluctuations, whereas non-pathogenic organisms may employ S-layer variations to express alternative genes coding for S-layer proteins to adapt to unfavorable ecological conditions. It has been suggested that S-layer proteins are involved in cell protection and surface recognition and may be potential mediators in the early stages of auto-aggregation and adhesion (6). Therefore, they may be related to biofilm formation as a virulence factor.

In the food industry, CNS can adhere to the surfaces of various tools and equipment in the factories and pipelines during the process, transfer, and storage of foods. The bacteria can grow in a three-dimensional scaffolding structure with extracellular polymers in the form of biofilms in trapped wastes. The biofilm is an exopolysaccharide structure consisting of polysaccharide-glycocalyx, proteins, phospholipids, teichoic and nucleic acids, and other polymeric substances (7).

A variety of bacterial and external factors can influence the adhesion and accumulation. The *Staphylococci* specifically produce an extracellular polysaccharide adhesin, which is an intercellular polysaccharide adhesin (PIA) or polymeric N-acetylglucosamine (PNAG) as mediated by the enzymes encoded by the *icaADBC* operon. The genes in this operon are *icaA* and *icaD* (8). Recently, a protein called *bap* (biofilm associated protein), which was identified in *S. aureus*, has been reported to be associated with skin biofilm formation in animals. The *bap* gene encodes a large protein of 2,276 amino acids (aa) and is known to promote both primary binding to inert surfaces and intercellular adhesion (9).

The food of animal origin may be associated with antibiotic resistance and cross-contamination of CNS, as well as biofilm formation in the chain from source to consumer due to misuse of antibiotics, inadequate processing, and non-compliance with hygiene rules. At this point, it is critical to investigate the impact of CNS in the food of animal origin (10).

This study aimed to investigate the prevalence of antibiotic resistance, S-layer, slime production, and biofilm formation characteristics of the CNS isolated from various animal food samples (raw milk, cheese, chicken, meat) collected from Ankara, the capital of Turkey.

## MATERIAL AND METHODS

### Bacterial isolates

A total of 60 *Staphylococcus* isolates were obtained from the frozen culture collection of the Microbiology Laboratory of the Faculty of Science, Gazi University. These isolates were collected from various food samples (raw milk, cheese, chicken, meat) between June 2021 and June 2022. The isolates were stored at -20°C



in a glycerol Brain Heart Infusion medium (LabM, UK) and recovered in Tryptic Soya Broth (Merck, Germany) at 37°C overnight. Ethics committee approval is not required since bacterial isolations were made from food samples sold in markets, and our research had no human studies or clinical isolates.

### **Identification of staphylococcus isolates and determination of antibiotic resistance**

The isolates were obtained as pure cultures using Mannitol Salt Agar (LabM, UK). The isolates were identified at the Microbiology Laboratory of Gazi University Hospital with MALDI-TOF MS. The determination of antibiotic resistance status as MIC value with VITEK 2 Compact (BioMérieux) device, according to the MIC values in the EUCAST 2023 (11) guideline.

### **Determination of biofilm-forming properties of CNS isolates**

**Congo red agar method:** This study was conducted according to the method previously described by Freeman et al., 1989 (12). The isolates were inoculated on Congo red agar, and black colonies formed as a result of growth were considered biofilm positive, while red or pink colored colonies were considered biofilm negative. Biofilm-producing *S. aureus* ATCC 25923 was used as a positive control, and non-producing *S. epidermidis* ATCC 12228 was used as a negative control.

**Determination of the S layer:** The surface layer (S-layer) of *Staphylococcus* isolates was determined by evaluating the growth on TSA (Tryptic Soy Agar, LabM, UK) medium supplemented with 0.1 mg/mL Coomassie Brilliant Blue R 250. The presence of the S-layer was indicated by the observation of a dark blue color in the middle of the colonies with a light gray halo around it as a result of the breakdown of proteins in the medium (13).

**Microplate Method:** The isolates were cultivated overnight in 5 mL Luria Bertani broth (LB broth) without NaCl at 37°C under shaking conditions. Active cultures were diluted to 0.5 McFarland with LB broth supplemented with 1% glucose, and 130 µl of these suspensions were transferred to 96-well microtiter plates. At the end of the incubation period, after the wells were washed twice with sterile distilled water and the plates were dried at room temperature, 130 µl of 1% crystal

violet was transferred to the wells and kept at room temperature for 30 minutes. The plates were then washed twice with sterile distilled water, and 130 µl of ethanol (96%) was transferred to the wells. After incubating for 30 minutes at room temperature, the dye bound to the biofilm layer was dissolved. At the end of the incubation, the dissolved crystal violet dye at OD 570 and OD 595 was measured on an Elisa reader. This experiment was performed in 3 parallel and 3 replicates for all isolates. The result of the biofilm measurement was calculated by subtracting the mean OD values of the control wells (wells containing only LB broth without NaCl) from the mean OD values of the three parallel wells according to the biofilm grading criteria in Table 1 (14).

**Detection of biofilm-associated genes of CNS isolates:** Genomic DNA isolations of *Staphylococcus* isolates were performed in our laboratory using the Thermo Scientific GeneJet DNA Purification Kit. The protocol of the commercial kit for DNA isolation was optimized for CNS isolates, and since the cell wall of *Staphylococcus* is resistant to lysozyme, lysostaphin (Merck, Germany) was obtained as a cell-wall-degrading enzyme. The purity and amount of bacterial DNA samples were determined based on absorbance measurement using a microvolume spectrophotometer (Biotek, Epoch, USA), according to the OD values (A260/A280) given by the DNA samples. DNAs with good purity were stored in a deep freezer at -20°C to be used for PCR. PCR was used to detect the presence of *icaA*, *icaD*, and *bap* genes in CNS isolates from various food samples. The primer sequences of these genes used in PCR are given in the table below (Table 2) (15-17).

PCR amplification was performed using GeneMark, Hot Start Master Mix II 5X. After the PCR mixture was prepared, the appropriate Tm was selected for each gene, and the amplification of the genes was performed with a thermal cycling device (Applied Biosystems). In the cycle, temperatures and times of 94 °C 4 min for initial denaturation, 30 cycles of 94 °C 45 s denaturation, 52 °C 30 s binding, 72 °C 1 min extension, and 72 °C 7 min for final extension were used. For imaging, 1% agarose gel, 1 kb DNA ladder was used as a marker, 1 µL Runsafe dye (Cleaver) and 5 µL amplicon were mixed and loaded into the wells respectively, run at 80 V for 45 minutes and visualized with Epi Blue on an imaging device (Azure Biosystems C200).

## RESULTS

### Identification of staphylococcus isolates and determination of antibiotic resistance profile

Of 60 *Staphylococcus* isolates, 22 were identified as CNS species by MALDI-TOF MS. Of these 22 isolates, 8 were obtained from cheese, 4 from milk, 6 from raw chicken, and 4 from raw meat. There were 6 different species of *Staphylococci* among 22 isolates. These were *S. epidermidis* (40.9%, n=9/22) as the most common species, which was followed by *S. saprophyticus* (22.7%, n=5/22), *S. pasteurii* (18.2%, n=4/22), *S. warneri* (9.1%, n=2/22), *S. haemolyticus* (4.5%, n=1/22), and *S. cohnii* ssp. *urealyticus* (4.5%, n=1/22, Table 3).

The CNS isolates were highly resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole (100%, n=22/22), fosfomycin (68.2%; n=15/22), fusidic acid (63.6%, n=14/22), and tetracycline (59.1%, n=13/22). The majority of them were susceptible but showed increased exposure to levofloxacin (95.5%, n=21/22) and ciprofloxacin (68.2%, n=15/22). The antibiotic resistance of CNS isolates is shown in Table 3.

### Determination of biofilm-forming properties of CNS isolates

The biofilm formation characteristics of 22 CNS isolates were evaluated utilizing both phenotypic and molecular methodologies. The results related to the phenotypic characteristics of biofilm formation among the CNS isolates are shown in Table 4.

It was found that the majority of CNS isolates displayed very strong slime production (54.5%, n=12/22). The others had strong (18.2%, n=4/22) and weak (18.2%, n=4/22) slime productions, while the others (9.1%, n=2/22) were non-producers. The S-layer production was very strong (40.9%, n=9/22, strong (18.2%, n=4/22), and weak (4.5%, n=1/22), while the others (36.4%, n=8/22) were non-producers (Table 4).

Biofilm production of the isolates by the microplate method was studied separately at 24 and 48 hours, and the biofilm production of the plates was measured at 570 and 595 nm. It was shown that the biofilm formation of *Staphylococcus* isolates was better at 24 hours, and there was no difference between the measurements at 570 and 595 nm (Table 4).

In the 24-hour microplate study, 3 (13.6%) isolates showed strong adhesion, 6 (27.3%) isolates showed moderate adhesion, 13 (59.1%) isolates showed weak adhesion, 1 (4.5%) isolate showed strong adhesion, 1 (4.5%) isolate showed moderate adhesion, 18 (81.8%) isolates showed weak adhesion. 2 (9.1%) isolates showed no adhesion in the 48-hour study (Table 4).

### Detection of biofilm-associated genes of CNS isolates

It was found that 10 (45%) of 22 CNS isolates were positive for the *icaA* gene, and 4 (18%) isolates were positive for the *icaD* gene, while all of the isolates were negative for the *bap* gene. The gene profiles of the isolates are given in Table 5.

**Table 1.** Biofilm grading criteria

|                                         | Adhesion          | Biofilm Grade |
|-----------------------------------------|-------------------|---------------|
| $OD \leq OD_c$                          | Non-adhesive      | 0             |
| $OD_c < OD \leq 2 \times OD_c$          | Weak adhesion     | I             |
| $2 \times OD_c < OD \leq 4 \times OD_c$ | Moderate adhesion | II            |
| $4 \times OD_c < OD$                    | Strong adhesion   | III           |

OD: Optical density, ODC: Optical density of control well

**Table 2.** Primer sequences

| Gene name   | Primer sequences                            | Amplicon size |
|-------------|---------------------------------------------|---------------|
| <b>icaA</b> | Forward (5'-CCTAACTAACGAAAGGTAG-3')         | 1315 bp (15)  |
|             | Reverse (5'-AAGATATAGCGATAAGTGC-3')         |               |
| <b>icaD</b> | Forward (5'-AAACGTAAAGAGGTGG-3')            | 381 bp (16)   |
|             | Reverse (5'-GGCAATATGATCAAGATAC-3')         |               |
| <b>bap</b>  | Forward (5'-CCCTATATCGAAGGTGTAGAATTGCAC-3') | 971 bp (17)   |
|             | Reverse (5'-GCTGTTGAAGTTAATACTGTACCTGC-3')  |               |

**Table 3.** Identification and antibiotic resistance results of the CNS isolates

| Isolates                                    |      | CN   | CIP  | LF    | E     | CLY   | LN | DAP   | VA   | TE  | TG    | FOS  | NF  | FA   | TRI/<br>SUL |
|---------------------------------------------|------|------|------|-------|-------|-------|----|-------|------|-----|-------|------|-----|------|-------------|
| <i>S. haemolyticus</i><br>(1)               | MIC* | ≤0,5 | ≤0,5 | 0,25  | 0,5   | 0,25  | 2  | 0,25  | ≤0,5 | ≤1  | ≤0,12 | ≥128 | ≤16 | ≤0,5 | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | S   | S     | R    | S   | S    | R           |
| <i>S. epidermidis</i><br>(4)                | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | 0,5   | 1     | 0,25  | 2  | 0,25  | ≤0,5 | ≤1  | ≤0,12 | ≥128 | ≤16 | ≤0,5 | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | S   | S     | R    | S   | S    | R           |
| <i>S. warneri</i><br>(7)                    | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | ≤0,12 | ≥8    | ≤0,12 | 2  | 0,5   | ≤0,5 | ≤1  | ≤0,12 | ≥128 | ≤16 | 16   | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | R     | I     | S  | S     | S    | S   | S     | R    | S   | R    | R           |
| <i>S. pasteurii</i><br>(12-1)               | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | ≤0,12 | ≤0,25 | ≤0,12 | 1  | 0,25  | ≤0,5 | ≥16 | ≤0,12 | ≥128 | ≤16 | ≤0,5 | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | S   | S     | R    | S   | S    | R           |
| <i>S. epidermidis</i><br>(13A)              | MIC  | ≤0,5 | 2    | 1     | ≤0,25 | 0,25  | 1  | 0,5   | 1    | 2   | 0,25  | ≤8   | ≤16 | 16   | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | R    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | S    | S   | R    | R           |
| <i>S. pasteurii</i><br>(14-1)               | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | ≤0,12 | ≤0,25 | ≤0,12 | 1  | 0,5   | ≤0,5 | ≥16 | ≤0,12 | ≥128 | ≤16 | ≤0,5 | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | R    | S   | S    | R           |
| <i>S. epidermidis</i><br>(25-1)             | MIC  | ≤0,5 | 2    | 2     | 0,5   | 0,25  | 1  | 1     | 2    | 2   | ≤0,12 | ≤8   | ≤16 | 8    | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | R    | R     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | S    | S   | R    | R           |
| <i>S. epidermidis</i><br>(28-1)             | MIC  | ≤0,5 | 2    | 1     | ≤0,25 | 0,25  | 1  | 1     | 2    | ≥16 | ≤0,12 | ≥128 | ≤16 | 8    | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | R    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | R    | S   | R    | R           |
| <i>S. epidermidis</i><br>(33-1)             | MIC  | ≤0,5 | 2    | 1     | 0,5   | 0,25  | 1  | 0,5   | 2    | 2   | 0,25  | ≤8   | ≤16 | 8    | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | R    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | S    | S   | R    | R           |
| <i>S. epidermidis</i><br>(34-1)             | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | 0,25  | 0,5   | 0,25  | 2  | 0,5   | 1    | ≤1  | ≤0,12 | 64   | ≤16 | ≤0,5 | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | S   | S     | R    | S   | S    | R           |
| <i>S. pasteurii</i><br>(35-1)               | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | ≤0,12 | ≤0,25 | ≤0,12 | 2  | 0,5   | ≤0,5 | ≥16 | ≤0,12 | ≥128 | ≤16 | ≤0,5 | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | R    | S   | S    | R           |
| <i>S. saprophyticus</i> (37-1)              | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | 0,5   | 1     | 0,25  | 4  | ≤0,12 | ≤0,5 | ≤1  | ≤0,12 | ≥128 | ≤16 | 8    | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | S   | S     | R    | S   | R    | R           |
| <i>S. pasteurii</i><br>(39-1)               | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | ≤0,12 | ≤0,25 | ≤0,12 | 1  | 0,5   | ≤0,5 | ≥16 | ≤0,12 | ≥128 | ≤16 | ≤0,5 | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | R    | S   | S    | R           |
| <i>S. saprophyticus</i><br>(41A-1)          | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | 0,5   | 1     | 0,25  | 2  | 0,25  | ≤0,5 | ≥16 | 0,5   | ≤8   | ≤16 | 2    | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | R    | S   | R    | R           |
| <i>S. cohnii ssp. urealyticus</i><br>(42-1) | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | 1     | ≥8    | ≥4    | 4  | ≤0,12 | 1    | ≥16 | 0,25  | ≤8   | ≤16 | 16   | 40          |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | R     | R     | S  | S     | S    | R   | S     | S    | S   | R    | R           |
| <i>S. epidermidis</i><br>(43-1)             | MIC  | ≤0,5 | 2    | 1     | 0,5   | ≤0,12 | 1  | 0,5   | 2    | 2   | ≤0,12 | ≤8   | ≤16 | 8    | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | R    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | S    | S   | R    | R           |
| <i>S. warneri</i><br>(44A -1)               | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | 0,25  | ≥8    | ≤0,12 | 2  | 0,5   | ≤0,5 | ≤1  | ≤0,12 | ≥128 | ≤16 | 16   | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | R     | S     | S  | S     | S    | S   | S     | R    | S   | R    | R           |
| <i>S. saprophyticus</i> (50-1)              | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | 0,5   | 0,5   | ≤0,12 | 2  | ≤0,12 | ≤0,5 | ≤1  | ≤0,12 | ≤8   | ≤16 | 8    | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | S   | S     | R    | S   | R    | R           |
| <i>S. epidermidis</i><br>(51-1)             | MIC  | ≤0,5 | 2    | 1     | ≤0,25 | 0,25  | 1  | 0,5   | 2    | ≤1  | ≤0,12 | ≤8   | ≤16 | 8    | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | R    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | S   | S     | S    | S   | R    | R           |
| <i>S. saprophyticus</i><br>(53A-1)          | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | 1     | 1     | 0,25  | 4  | 0,25  | ≤0,5 | ≥16 | 0,25  | ≤8   | ≤16 | ≤0,5 | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | R    | S   | R    | R           |
| <i>S. epidermidis</i> (59-1)                | MIC  | ≤0,5 | 2    | 1     | ≥8    | ≥4    | 2  | 0,5   | 2    | ≥16 | ≥128  | ≤16  | 8   | ≤10  | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | R    | I     | R     | R     | S  | S     | S    | R   | R     | S    | R   | S    | R           |
| <i>S. saprophyticus</i><br>(60B-1)          | MIC  | ≤0,5 | ≤0,5 | 1     | 1     | 0,25  | 4  | 0,25  | ≤0,5 | ≥16 | 0,25  | ≤8   | ≤16 | 4    | ≤10         |
|                                             | Mean | S    | I    | I     | S     | S     | S  | S     | S    | R   | S     | R    | S   | R    | R           |

\*: mg/L, S: Susceptible, I: Susceptible, increased exposure, R: Resistant, CN: Gentamicin, CIP: Ciprofloxacin, LF: Levofloxacin, E: Erythromycin, CLY: Clindamycin, LN: Linezolid, DAP: Daptomycin, VA: Vankomycin, TE: Tetracycline, TG: Tigecycline, FOS: Fosfomycin, NF: Nitrofurantoin, FA: Fusidic acid, TRI/SUL: Trimethoprim-sulfamethoxazole

Table 4. Biofilm forming properties of CNS isolates

| No | Isolate number | <i>Staphylococcus</i> isolates    | Biofilm (slime) production | S-layer production | Biofilm (24 hours) |        | Biyofilm (48 hours) |        |
|----|----------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------|---------------------|--------|
|    |                |                                   |                            |                    | 570 nm             | 595 nm | 570 nm              | 595 nm |
| 1  | 1              | <i>S. haemolyticus</i>            | ++                         | +                  | II                 | II     | 0                   | 0      |
| 2  | 4              | <i>S. epidermidis</i>             | +                          | +++                | II                 | II     | I                   | I      |
| 3  | 7              | <i>S. warneri</i>                 | +++                        | +++                | I                  | I      | I                   | I      |
| 4  | 12-1           | <i>S. pasteurii</i>               | +++                        | +++                | I                  | I      | I                   | I      |
| 5  | 13A            | <i>S. epidermidis</i>             | +++                        | -                  | II                 | II     | I                   | I      |
| 6  | 14-1           | <i>S. pasteurii</i>               | +++                        | +++                | III                | III    | I                   | I      |
| 7  | 25-1           | <i>S. epidermidis</i>             | +++                        | -                  | I                  | I      | 0                   | 0      |
| 8  | 28-1           | <i>S. epidermidis</i>             | -                          | -                  | II                 | II     | I                   | I      |
| 9  | 33-1           | <i>S. epidermidis</i>             | +++                        | -                  | I                  | I      | I                   | I      |
| 10 | 34-1           | <i>S. epidermidis</i>             | +++                        | +++                | III                | III    | I                   | I      |
| 11 | 35-1           | <i>S. pasteurii</i>               | +                          | +++                | I                  | I      | I                   | I      |
| 12 | 37-1           | <i>S. saprophyticus</i>           | -                          | +++                | I                  | I      | I                   | I      |
| 13 | 39-1           | <i>S. pasteurii</i>               | ++                         | +++                | I                  | I      | II                  | II     |
| 14 | 41A-1          | <i>S. saprophyticus</i>           | +++                        | -                  | II                 | II     | I                   | I      |
| 15 | 42-1           | <i>S. cohnii ssp. urealyticus</i> | +++                        | +++                | I                  | I      | I                   | I      |
| 16 | 43-1           | <i>S. epidermidis</i>             | +++                        | -                  | I                  | I      | I                   | I      |
| 17 | 44A-1          | <i>S. warneri</i>                 | +                          | ++                 | I                  | I      | I                   | I      |
| 18 | 50-1           | <i>S. saprophyticus</i>           | +                          | ++                 | I                  | I      | I                   | I      |
| 19 | 51-1           | <i>S. epidermidis</i>             | ++                         | -                  | III                | III    | III                 | III    |
| 20 | 53A-1          | <i>S. saprophyticus</i>           | +++                        | ++                 | II                 | II     | I                   | I      |
| 21 | 59-1           | <i>S. epidermidis</i>             | +++                        | -                  | I                  | I      | I                   | I      |
| 22 | 60B-1          | <i>S. saprophyticus</i>           | ++                         | ++                 | I                  | I      | I                   | I      |

+: weak slime and S-layer production, ++: strong slime and S-layer production, +++: very strong slime and S-layer production, 0: no adhesion, I: weak adhesion, II: moderate adhesion, III: strong adhesion

## DISCUSSION AND CONCLUSION

The CNS, which are members of the microbiota of the skin and mucous membranes of animals and humans, can also be isolated from milk of animals, foods of animal origin, and environmental samples (18-21). The *staphylococcus* species could be isolated from the majority of foods of animal origin in our study as well. The majority of CNS species isolated in our study were *S. epidermidis*, which is a member of the normal flora of skin and mucosa in humans and animals (18,21,22).

In this study, numerous antibiotics were evaluated regarding the antibiotic resistance of the bacteria in the food samples, and resistance to some of the antibiotics could be detected. This condition may be associated with the inappropriate use of antibiotics in animals, which can lead to increased antibiotic resistance in bacteria like *Staphylococcus*, and resistant genes may impact the treatment outcomes of humans and animals (19,20,23,24,25).

It was reported in the study of El-Seedy et al. that the CNS isolates obtained from the milk of cows with

**Table 5.** The biofilm gene profiles of CNS isolates

| Number       | Isolate number | <i>Staphylococcus</i> isolates    | icaA<br>(1315bp) | icaD<br>(381 bp) | bap<br>(971 bp) |
|--------------|----------------|-----------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| 1            | 1              | <i>S. haemolyticus</i>            | -                | -                | -               |
| 2            | 4              | <i>S. epidermidis</i>             | -                | -                | -               |
| 3            | 7              | <i>S. warneri</i>                 | -                | -                | -               |
| 4            | 12-1           | <i>S. pasteurii</i>               | +                | -                | -               |
| 5            | 13A            | <i>S. epidermidis</i>             | +                | -                | -               |
| 6            | 14-1           | <i>S. pasteurii</i>               | +                | -                | -               |
| 7            | 25-1           | <i>S. epidermidis</i>             | -                | -                | -               |
| 8            | 28-1           | <i>S. epidermidis</i>             | -                | -                | -               |
| 9            | 33-1           | <i>S. epidermidis</i>             | +                | -                | -               |
| 10           | 34-1           | <i>S. epidermidis</i>             | -                | -                | -               |
| 11           | 35-1           | <i>S. pasteurii</i>               | -                | -                | -               |
| 12           | 37-1           | <i>S. saprophyticus</i>           | -                | +                | -               |
| 13           | 39-1           | <i>S. pasteurii</i>               | +                | -                | -               |
| 14           | 41A-1          | <i>S. saprophyticus</i>           | +                | +                | -               |
| 15           | 42-1           | <i>S. cohnii ssp. urealyticus</i> | -                | -                | -               |
| 16           | 43-1           | <i>S. epidermidis</i>             | +                | -                | -               |
| 17           | 44A-1          | <i>S. warneri</i>                 | -                | -                | -               |
| 18           | 50-1           | <i>S. saprophyticus</i>           | +                | +                | -               |
| 19           | 51-1           | <i>S. epidermidis</i>             | -                | -                | -               |
| 20           | 53A-1          | <i>S. saprophyticus</i>           | -                | +                | -               |
| 21           | 59-1           | <i>S. epidermidis</i>             | +                | -                | -               |
| 22           | 60B-1          | <i>S. saprophyticus</i>           | +                | -                | -               |
| <b>Total</b> |                |                                   | 10 (45%)         | 4 (18%)          | 0               |

mastitis were resistant to ampicillin (95.79%), cefoxitin (77.9%), cefuroxime (35.8%), amoxicillin (32.63%) and clindamycin (18.95%). In the same study, the bacteria were susceptible to imipenem (100%), enrofloxacin (96.84%), chloramphenicol (85.26%), and vancomycin (84.21%) (21). Yurdakul et al. obtained the CNS isolates from chicken meat, and the study revealed resistance to ciprofloxacin, erythromycin, tetracycline, and chloramphenicol by 27.2%, 68.1%, 77.2%, and 27.2%, respectively (2). This difference in antibiotic resistance rates may be acceptable because of the variations in the locations and animal food samples of CNS isolates.

Biofilms are multicellular communities held together by a self-generated matrix of extracellular polymeric

substance (EPS). The mechanisms used by different bacteria to form biofilms often vary depending on environmental conditions and specific strain characteristics. Biofilm formation is an important microbial survival strategy for a large number of pathogens. The transition from acute infection to chronic infection is often associated with biofilm formation. Biofilms contribute to the virulence of the pathogen and significantly affect the persistence of the pathogen in biological tissues and inanimate surfaces; because biofilm-associated bacteria are tightly bound together, this reduces the effectiveness of detergents, biocides, and antimicrobial agents (26). The effect of biofilms in chronic infections has increased the interest in the characterization of genes involved in biofilm formation (8,17,27). According to our results,



the CNS can usually show strong slime formation, and the rate is strong in almost two-thirds of the isolates. That high rate also applies to S-layer formation in our study. The biofilm formation can occur at the maximum level within 24 hours. The biofilm formation was weaker after 48 hours. This condition may be related to the loss of the adhesion capacity of the bacteria to the plates during the washing stages of the crystal violet method (28).

The *icaA*, *icaD*, and *bap* genes are associated with biofilm formation in CNS. In the *Staphylococcus* isolates obtained from mastitic milk and cheese processing plants, almost 40% were found to be positive for slime formation, all samples were positive for *icaA* and *icaD* genes, while *bap* genes were not detected at all (9). Similarly, in our study, 45% of CNS isolates were positive for *icaA* gene and 18% were positive for *icaD* gene, whereas none of the isolates were positive for *bap* gene. The lack of *bap* gene positivity may be attributed to low frequency of *bap* gene positivity in *Staphylococci* species (29,30).

It was reported that antimicrobial resistance and biofilm production could be detected in 103 of 137 *S.aureus* and CNS isolates obtained from sheep and goats with mastitis. None of the *S. aureus* isolates carried the *bap* gene, and 8 of the 18 CNS isolates harbored this gene. The *icaA* gene was detected in *S. aureus* and *S. warneri*, and *icaD* was detected only in *S. aureus*. None of the isolates carrying the *bap* gene harbored *ica* genes. None of the biofilm-associated genes were detected in 14 isolates (31).

It has been shown that poultry can be a source of CNS, which is capable of biofilm formation. It was proposed that almost all CNS strains obtained from broilers were capable of biofilm formation, with more than half of the isolates being strong or moderate biofilm producers. The ability to form biofilm limits treatment options and, therefore, increases morbidity and mortality in poultry, and the demonstration of genes involved in biofilm formation will provide a genetic basis for differentiating between symbiotic and potentially invasive CNS strains (18).

It's recognized that the Polymerase Chain Reaction (PCR) approach might not sufficiently evaluate the genetic factors at play in biofilm production, as the exis-

tence of a gene does not automatically indicate that the associated protein is operational, nor does it promise that this operation affects biofilm development. Consequently, additional investigations employing sophisticated molecular biology methodologies must be pursued to enhance our comprehension of the genetic factors influencing the adhesive properties of CNS (32).

*Staphylococci* isolated from milk, cheese, chicken, and beef can lead to antibiotic resistance and biofilm formation at a high rate. Antibiotic resistance can be transferred between bacteria through gene exchange, and the presence of antibiotic-resistant bacteria in foods also poses a significant risk. It is very important to comply with the hygiene and sanitation rules in the chain from the production of animal foods to the consumer tables, and to carry out continuous inspections by paying attention to the HACCP control points.

The CNS existing in the foods of animals may lead to public health problems with clinical implications as a result of being one of the important factors associated with antibiotic resistance. A comprehensive examination of CNS and their antibiotic resistance, in conjunction with their biofilm formation capabilities, which are inherently linked to bacterial persistence and pathogenic behaviors in human contact environments, is essential for effectively regulating and preventing illnesses related to CNS in both humans and animals.

### Conflict of interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors are grateful to Gazi University Projects of Scientific Research (BAP) for the financial support of this study (Grant number: FGA-2021-7044).

## REFERENCES

1. Gizaw F, Kekeba T, Teshome F, et al. Distribution and antimicrobial resistance profile of coagulase-negative staphylococci from cattle, equipment, and personnel on dairy farm and abattoir settings. *Heliyon*. 2020;6(3):e03606.
2. Yurdakul NC, Enginkaya Z, Ünal E. Antibiotic resistance of enterococci, coagulase negative staphylococci and isolated from chicken meat. *Czech J Food Sci*. 2013;31(1):14–9.

3. Resch M, Nagel V, Hertel C. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci associated with food and used in starter cultures. *Int J Food Microbiol.* 2008;127(1-2):99-104.
4. Capita R, Alonso-Calleja C. Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the food industry. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53(1):11-48.
5. Öztürk ŞB, Sakarya S. Nöraminidazın Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarında Biyofilm Oluşumu, Bakteri Adheransı ve Antibiyotik Direncine Etkisinin Araştırılması: İn Vitro Çalışma. *Türk Mikrobiol Cem Der.* 2016;46(1):18-26.
6. Cengiz SA, Us E, Cengiz AT. Slime faktörünün klinikteki yeri ve önemi. *J Turgut Ozal Med Center.* 2006;13(3):193-7.
7. Satpathy S, Sen SK, Pattanaik S, Raut S. Review on bacterial biofilm: An universal cause of contamination. *Bio-catal Agri Biotechnol.* 2016;7:56-66.
8. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603-61.
9. Cruzado-Bravo MLM, Silva NCC, Rodrigues MX, Silva GOE, Porto E, Sturion GL. Phenotypic and genotypic characterization of *Staphylococcus* spp. isolated from mastitis milk and cheese processing: Study of adherence and biofilm formation. *Food Res Int.* 2019;122:450-60.
10. Vautor E, Abadie G, Pont A, Thierry R. Evaluation of the presence of the *bap* gene in *Staphylococcus aureus* isolates recovered from human and animals species. *Vet Microbiol.* 2008;127(3-4):407-11.
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2023) [online]. Website [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). June 2023. 18.10.2024
12. Freeman DJ, Falkiner FR, Keane CT. New method for detecting slime production by coagulase negative staphylococci. *J Clin Pathol.* 1989;42(8):872-4.
13. Bernoth EM. Autoagglutination, growth on tryptone-soy-Coomassieagar, outer membrane protein patterns and virulence of *Aeromonas salmonicida* strains. *J Fish Dis.* 1990;13(2):145-55.
14. Stepanovic S, Vukovic D, Dakic I, Savic B, Svabic-Vlahovic M. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. *J Microbiol Methods.* 2000;40(2):175-9.
15. Suvajdzic B, Teodorovic V, Vasilev D, et al., Detection of *icaA* and *icaD* genes of *Staphylococcus aureus* isolated in cases of bovine mastitis in the Republic of Serbia. *Acta Vet.* 2017;67(2):168-77.
16. Vasudevan P, Nair MK, Annamalai T, Venkitanarayanan KS. Phenotypic and genotypic characterization of bovine mastitis isolates of *Staphylococcus aureus* for biofilm formation. *Vet Microbiol.* 2003;92(1-2):179-85.
17. Cucarella C, Tormo MA, Ubeda C, et al. Role of biofilm-associated protein *bap* in the pathogenesis of bovine *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun.* 2004;72(4):2177-85.
18. Marek A, Pyzik E, Stępień-Pyśniak D, et al. Biofilm-Formation Ability and the Presence of Adhesion Genes in Coagulase-Negative Staphylococci Isolates from Chicken Broilers. *Animals (Basel).* 2021;11(3):728.
19. Woroszyło M, Pendrak K, Ciecholewska D, Padzik N, Szewczuk M, Karakulska J. Investigation of biofilm formation ability of coagulase-negative staphylococci isolated from ready-to-eat meat. *Acta Sci Polon Zoot.* 2019;17(4):27-34.
20. Zafalon LF, Cunha MLRS, Brandão HM, et al., Relationship between virulence factor genes in coagulase-negative *Staphylococcus* spp. and failure of antimicrobial treatment of subclinical mastitis in sheep. *Pesq Vet Bras.* 2018;38(4):579-85.
21. El-Seedy RF, Radwan AI, Hassan HW, Shehata A. Coagulase Negative Staphylococci as an emerging cause of bovine mastitis: prevalence, antimicrobial resistance and biofilm formation. *J Vet Med Res.* 2017;24(1):1-11.
22. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):870-926.
23. Yılmaz ES, Aslantaş Ö, Önen SP, Türkyılmaz S, Kürekci C. Prevalence, antimicrobial resistance and virulence traits in enterococci from food of animal origin in Turkey. *Food Sci Tech.* 2016;66:20-6.
24. Doyle ME. Veterinary drug residues in processed meats potential health risk. A review of the scientific literature. Accessed June 2023. Available from: [http://www.wisc.edu/fri/briefs/FRIBrief\\_VetDrgRes.pdf](http://www.wisc.edu/fri/briefs/FRIBrief_VetDrgRes.pdf), 04.01.2006.
25. Suller MT, Russell AD. Antibiotic and biocide resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus. *J Hosp Infect.* 1999;43(4):281-91.
26. Kroning IS, Iglesias MA, Sehn CP, Valente Gandra TK, Mata MM, da Silva WP. *Staphylococcus aureus* isolated from handmade sweets: Biofilm formation, enterotoxigenicity and antimicrobial resistance. *Food Microbiol.* 2016;58:105-11.
27. Gündoğan N, Ataol Ö. Et örneklerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokokların biyofilm üretimi ve DNaz aktivitelerinin belirlenmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* Eylül 2012;69(3):135-42.

28. Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*. 2018;9(1):522-54.
29. Yüksekdağ ZN, Baltacı N. Staphylococcus aureus türlerinde biyofilm ve biyofilm oluşumundan sorumlu genler. *Türk Mikrobiyol Cem Der*. 2013;43(3):77-83.
30. Tremblay YD, Lamarche D, Chever P, Haine D, Messier S, Jacques M. Characterization of the ability of coagulase-negative staphylococci isolated from the milk of Canadian farms to form biofilms. *J Dairy Sci*. 2013;96(1):234-46.
31. Andrade NC, Laranjo M, Costa MM, Queiroga MC. Virulence Factors in Staphylococcus Associated with Small Ruminant Mastitis: Biofilm Production and Antimicrobial Resistance Genes. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):633.
32. Gajewska J, Chajęcka-Wierzchowska W. Biofilm Formation Ability and Presence of Adhesion Genes among Coagulase-Negative and Coagulase-Positive Staphylococci Isolates from Raw Cow's Milk. *Pathogens*. 2020;9(8):654.

# Determination of self-care agency and affecting factors in patients undergoing cardiac surgery

Kalp ameliyatı geçiren hastaların öz bakım gücü ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi

## Abstract

**Aim:** The aim of this study is to assess the self-care agency in patients who have undergone heart surgery and to identify the socio-demographic, clinical, and lifestyle factors that influence their agency to manage their own care.

**Methods:** This is a descriptive study conducted on 80 patients who underwent cardiac surgery between April 2023 and September 2023 at a cardiology institute affiliated with a university in Istanbul and a training and research hospital affiliated with a foundation university in the same city. Data were collected using the "Sociodemographic Characteristics Form" and the "Self-Care Agency Scale". Statistical analysis included the Kolmogorov-Smirnov Test, Shapiro-Wilk Test, Mann-Whitney U Test, and Kruskal-Wallis Test.

**Results:** The study found that gender, smoking status, and alcohol consumption significantly influenced self-care agency, with females, non-smokers, and non-drinkers demonstrating higher self-care scores. Additionally, the presence of chronic diseases, particularly a combination of diabetes and hypertension, was associated with lower self-care abilities. Physical attributes such as height and body weight were also negatively correlated with self-care agency scores, indicating that greater height and weight were linked to lower self-care agency.

**Conclusion:** A combination of socio-demographic factors, lifestyle habits, and physical characteristics influences self-care agency among heart surgery patients. Lifestyle modification, chronic disease management, and patient education-focused strategies are critically important for improving self-care abilities in this patient group.

**Keywords:** Care; heart surgery; self-care; surgical nursing

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kalp ameliyatı geçiren hastalarda öz bakım gücünü değerlendirmek ve kendi bakımlarını yönetme becerilerini etkileyen sosyo-demografik, klinik ve yaşam tarzı faktörlerini belirlemektir.

**Yöntemler:** Bu çalışma Nisan 2023 ile Eylül 2023 tarihleri arasında İstanbul'daki bir üniversiteye bağlı kardiyoloji enstitüsü ve aynı şehirdeki bir vakıf üniversitesine bağlı eğitim ve araştırma hastanesinde kalp ameliyatı geçiren 80 hasta üzerinde gerçekleştirilen tanımlayıcı bir araştırmadır. Veriler "Sosyodemografik Özellikler Formu" ve "Öz Bakım Gücü Ölçeği" kullanılarak toplandı. İstatistiksel analizler Kolmogorov-Smirnov Testi, Shapiro-Wilk Testi, Mann-Whitney U Testi, Kruskal-Wallis testi içerdi.

**Bulgular:** Çalışmada cinsiyet, sigara içme durumu ve alkol tüketiminin öz bakım gücünü önemli ölçüde etkilediği, kadınların, sigara içmeyenlerin ve alkol almayanların daha yüksek öz bakım puanları gösterdiği bulundu. Ek olarak, kronik hastalıkların varlığı, özellikle diyabet ve hipertansiyonun birleşimi, daha düşük öz bakım yetenekleriyle ilişkilendirilmiştir. Boy ve vücut ağırlığı gibi fiziksel özellikler de öz bakım gücü puanlarıyla negatif korelasyon göstermiştir; bu da daha fazla boy ve kilonun daha düşük öz bakım gücüyle bağlantılı olduğunu göstermektedir.

**Sonuç:** Sosyo-demografik faktörler, yaşam tarzı alışkanlıkları ve fiziksel özelliklerin birleşimi, kalp ameliyatı geçiren hastalarda öz bakım gücünü etkilemektedir. Yaşam tarzı değişikliği, kronik hastalık yönetimi ve hasta eğitimi odaklı stratejiler, bu hasta grubunda öz bakım becerilerinin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

**Anahtar Sözcükler:** Bakım; cerrahi hemşireliği; kalp ameliyatı; özbakım

Zümrüt Balaban<sup>1</sup>,  
Gizem Kubat Bakır<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of  
Interdisciplinary Nursing,  
Graduate Education  
Institute, Maltepe  
University

<sup>2</sup> Department of Nursing,  
Faculty of Health  
Sciences, Maltepe  
University

Received/Geliş : 03.11.2024

Accepted/Kabul: 02.02.2025

DOI: 10.21673/anadoluklin.1578327

Corresponding author/Yazışma yazarı

Gizem Kubat Bakır

Maltepe Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü,  
Hemşirelik, İstanbul, Türkiye.  
E-mail: gzmkbtk@gmail.com

## ORCID

Zümrüt Balaban: 0000-0002-3864-9732

Gizem Kubat Bakır: 0000-0003-4294-0669

## INTRODUCTION

Heart surgery is a critical intervention for various cardiac conditions, is associated with significant challenges during the postoperative recovery period. Effective self-care is essential for patients undergoing heart surgery, as it directly influences their recovery, quality of life, and long-term health outcomes (1-3). The agency of patients to engage in self-care activities, such as medication adherence, symptom management, and lifestyle modifications, plays a pivotal role in reducing hospital readmissions and preventing complications. Despite the importance of self-care, many patients struggle with maintaining adequate self-care practices, leading to suboptimal health outcomes (1,2,4).

Self-care in the context of heart surgery is a multifaceted process influenced by various factors, including sociodemographic characteristics, clinical factors, and support from healthcare professionals. Patients' educational level, income, and employment status are among the key sociodemographic factors that have been found to affect self-care abilities. For instance, patients with higher education levels are more likely to understand complex medical instructions and adhere to prescribed regimens, thereby exhibiting better self-care behaviors (1). Similarly, a higher income level provides greater access to resources that facilitate self-care, such as medications, follow-up appointments, and healthy food choices (2,4,5).

Clinical factors, including the severity of the cardiac condition, cognitive function, and the presence of comorbidities, also significantly impact patients' self-care abilities. Patients with more severe heart failure, for instance, often exhibit poorer self-care due to the complexity of managing their symptoms and the overwhelming nature of their condition (3). Cognitive impairment further complicates self-care, as it affects patients' agency to remember and correctly perform self-care tasks. This is particularly evident in older adults, who are more likely to experience cognitive decline, leading to challenges in managing their health post-surgery (4).

The support provided by healthcare professionals is another crucial determinant of self-care. Effective communication, education, and encouragement from healthcare providers can enhance patients' confidence in managing their condition and performing self-care

activities. Conversely, inadequate support and poor communication can lead to misunderstandings, non-adherence to treatment plans, and ultimately, poorer health outcomes (5). A systematic review of qualitative studies highlighted the importance of patient-healthcare provider interactions, noting that patients who perceive their healthcare providers as responsive and supportive are more likely to engage in effective self-care (6).

Moreover, psychological factors, such as depression and anxiety, have been shown to negatively impact self-care behaviors in heart surgery patients. Depression is particularly prevalent in this population and is associated with decreased motivation and energy to engage in self-care activities (7). Addressing these psychological factors through appropriate interventions, such as counseling or medication, is essential to improving self-care and, consequently, health outcomes in these patients.

Given the complexity and importance of self-care in the postoperative period following heart surgery, there is a need for comprehensive strategies that address the various factors influencing self-care (1). Tailored interventions that consider the individual characteristics of patients, such as their sociodemographic background, clinical status, and psychological well-being, are likely to be more effective in promoting self-care. Additionally, healthcare providers must be equipped with the necessary skills to support patients in their self-care journey, ensuring that they receive the education, resources, and encouragement needed to manage their health effectively (3).

Self-care is a critical component of recovery for heart surgery patients, with multiple factors influencing its effectiveness. Understanding these factors and developing targeted interventions is essential to improving patient outcomes and ensuring a successful recovery. Future research should continue to explore the complex interplay of these factors and identify strategies to enhance self-care among this vulnerable population.

We underscore the vital importance of self-care in the recovery process and long-term health outcomes of patients undergoing cardiac surgery. Effective self-care plays a crucial role in preventing complications, managing comorbid conditions, and enhancing over-

all quality of life. While numerous studies have explored self-care in populations with chronic illnesses, research specifically focusing on cardiac surgery patients remains limited. Moreover, the influence of demographic, medical, and lifestyle factors on self-care capacity within this particular group has not been adequately addressed. This study seeks to bridge this gap by evaluating the self-care agency of cardiac surgery patients and identifying the factors that impact it. We have clarified that the findings contribute to understanding how patient-specific variables can guide personalized interventions for improving self-care outcomes.

## METHODS

### Research design

This study was conducted as a descriptive research study to determine the self-care agency and the factors influencing it in patients who have undergone heart surgery.

### Research questions

The study was guided by the following research questions:

1. What are the mean scores of the self-care agency scale for patients who have undergone heart surgery?
2. What factors influence the self-care agency levels of patients who have undergone heart surgery?

### Independent variable

The independent variables in this study included demographic and clinical characteristics of the patients. Specifically, these variables were gender, age, education level, income level, employment status, presence of chronic diseases, type of chronic disease, history of previous surgeries, regular medication use, smoking status, alcohol consumption, family history of heart disease, presence of heart disease among family members, height, and body weight.

### Dependent variable

The dependent variable in this study was the self-care agency of the patients, as measured by the scores obtained from the Self-Care Agency Scale. This scale is

a reliable tool for assessing the agency of patients to manage their own care, which is essential for recovery and maintaining long-term health outcomes after heart surgery.

### Population and sample

The study was conducted from April 2023 to September 2023. The study population consisted of patients who underwent heart surgery at a cardiology institute affiliated with a university in Istanbul and at an educational and research hospital associated with a foundation university in the same city. The sample size was determined using a power analysis, performed with G-Power 3.1.9.4 software. Given the independent variables and their subgroups, a minimum sample size of 72 patients was required to detect significant differences with a Type I error rate of 0.05 and a Type II error rate of 0.20 (power of 0.80) (3). To account for the possibility of using non-parametric tests, the sample size was increased by 10%, resulting in a final sample of 79 patients. The study was completed with 80 patients, ensuring sufficient statistical power to identify meaningful relationships between the variables.

### Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria for the study included patients who consented to participate, had undergone heart surgery, did not have any communication barriers, were over 18 years of age, and whose native language was Turkish. The exclusion criteria were patients who were admitted to intensive care after surgery and those who had been diagnosed with a psychiatric disorder.

### Data collection

Data for the study were collected using a “Socio-Demographic Characteristics Form” and the “Self-Care Agency Scale”. These instruments were used to gather comprehensive data on patients’ socio-demographic characteristics, medical history, and their self-care abilities, which are critical for their recovery process post-surgery.

### Data collection instruments

#### Socio-demographic characteristics form

Socio-demographic characteristics form was developed by the researcher based on a literature review and



comprised 16 questions designed to capture the socio-demographic and medical background of the patients. The form included items related to the patient's age, gender, marital status, education level, employment status, income level, presence and type of chronic diseases, history of previous surgeries, regular medication use, smoking and alcohol consumption, family history of heart disease, height, and body weight. These factors are recognized in the literature as significant determinants of self-care behavior in clinical populations (7,8).

### **Self-Care agency scale**

The Self-Care Agency Scale, originally developed by Kearney and Fleischer in 1979, is used to assess an individual's agency to perform self-care activities. The scale was adapted into Turkish by Nahcivan in 1994 and consists of 35 items rated on a 5-point Likert scale, with scores ranging from 0 to 140 (9,10). Higher scores on the scale indicate greater self-care agency. The scale includes eight reverse-scored items, and higher overall scores reflect stronger self-care capacities. The Cronbach's alpha coefficient for the scale in this study was 0.93, indicating high reliability (9).

### **Data collection procedure**

Patients were informed about the study, and written informed consent was obtained using the "Informed Consent Form". Data were collected through face-to-face interviews, ensuring that patients fully understood the questions and provided accurate information. The interviewers explained each question in simple and understandable language, and if the patient did not understand the question, it was rephrased. Completion of the Socio-Demographic Characteristics Form and the Self-Care Agency Scale took approximately 15-20 minutes per patient.

### **Data analysis and interpretation**

Data analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., version 25.0, Chicago, IL, USA). The normality of data distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. De-scriptive statistics (frequency, percentage, mean, standard deviation, minimum, and maximum) were used to summarize the socio-demographic characteristics of the participants. The Mann-Whitney U test was applied to compare two in-

dependent groups, while the Kruskal-Wallis test was used for comparisons among more than two groups. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . The skewness value of the "Self-Care Agency Scale" was -0.427, the kurtosis value was -0.455, and the Cronbach's  $\alpha$  reliability coefficient was calculated as 0.93, indicating high internal consistency.

### **Ethical considerations**

Permission to use the "Self-Care Agency Scale" was obtained from the researcher who conducted the validity and reliability studies for the Turkish adaptation of the scale. Ethical approval for the study was granted by the Ethics Committee of Maltepe University (date: 23.03.2023, decision no: 2023/07-17). Institutional permissions were also obtained from the Istanbul University-Cerrahpaşa Cardiology Institute (date: 26.05.2023, decision no: E-69291215-900- 675192), Maltepe University University Education and Research Hospital (date: 16.11.2023, no: E-32835138-050.01.01-274050), and Istanbul University-Cerrahpaşa Faculty of Medicine (date: 22.06.2023, no: E-97248701-300-742874). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants.

## **RESULTS**

The study population comprised 80 patients with an average age of  $65,20 \pm 11,70$  years, ranging from 27 to 96 years. The average height was  $173,73 \pm 11,04$  cm, and the average body weight was  $77,21 \pm 12,85$  kg. The majority of the patients were male (76.3%), and most were married (96.2%). In terms of education, 43.8% had completed primary school, while 10% were illiterate. Employment status showed that 73.7% were not employed, with only 26.3% currently working. Regarding income, 61.2% of the patients reported that their income was equal to their expenses, while 23.8% had an income less than their expenses. Over half of the patients (52.5%) were smokers, and 20% consumed alcohol (Table 1).

The table provides an overview of the medical history of 80 patients. A significant majority (90%) of the patients had a chronic disease, with 55.5% suffering from both diabetes and hypertension, 33.4% having

**Table 1.** Socio-demographic characteristics of the patients (n=80)

|                            | n  | (%)  |
|----------------------------|----|------|
| <b>Gender</b>              |    |      |
| - Female                   | 19 | 23.8 |
| - Male                     | 61 | 76.3 |
| <b>Marital status</b>      |    |      |
| - Married                  | 77 | 96.2 |
| - Single                   | 3  | 3.8  |
| <b>Education level</b>     |    |      |
| - Illiterate               | 8  | 10.0 |
| - Primary school           | 35 | 43.8 |
| - Middle school            | 19 | 23.8 |
| - High school              | 10 | 12.5 |
| - University               | 8  | 10.0 |
| <b>Employment status</b>   |    |      |
| - Employed                 | 21 | 26.3 |
| - Unemployed               | 59 | 73.7 |
| <b>Income level</b>        |    |      |
| - Less than expenses       | 19 | 23.8 |
| - Equal to expenses        | 49 | 61.2 |
| - More than expenses       | 12 | 15.0 |
| <b>Smoking status</b>      |    |      |
| - Yes                      | 42 | 52.5 |
| - No                       | 38 | 47.5 |
| <b>Alcohol consumption</b> |    |      |
| - Yes                      | 16 | 20.0 |
| - No                       | 64 | 80.0 |
| - Other                    | 4  | 10.8 |

n: Number, %: Percentage

only hypertension, and 11.1% having only diabetes. Nearly half of the patients (48.8%) had undergone previous surgery. Regular medication use was very common, with 95% of the patients reporting that they take medications regularly. Regarding family history, 46.3% of the patients had a family history of heart disease. Among those with a family history, the father was the most frequently affected family member (83.8%), followed by the mother (56.8%) and siblings (24.3%). A smaller percentage (10.8%) reported that other family members had heart disease. This data indicates a high prevalence of chronic conditions and a strong family history of heart disease within this patient group, highlighting the importance of regular monitoring and preventive care (Table 2).

The analysis of self-care agency scores showed no statistically significant difference between genders ( $p = 0.058$ ). When examining education level, there were no significant differences in self-care agency scores across different levels of education ( $p = 0.278$ ), although university-educated individuals had the highest mean rank (54.50), while those with middle school education had the lowest (34.13). The mean rank for self-care agency was 38.74 for employed individuals and 41.13 for unemployed individuals, with no significant difference ( $p = 0.686$ ). Income level also did not show a significant impact on self-care scores ( $p = 0.676$ ), despite those with less than sufficient income having a slightly higher mean rank (42.66) compared to those with more than sufficient income (35.29). However,

**Table 2.** Distribution of patients according to their medical history (n=80)

| Variables                                | n  | (%)  |
|------------------------------------------|----|------|
| <b>Presence of chronic disease</b>       |    |      |
| - Yes                                    | 72 | 90.0 |
| - No                                     | 8  | 10.0 |
| <b>Type of chronic disease</b>           |    |      |
| - Diabetes                               | 8  | 11.1 |
| - Hypertension                           | 24 | 33.4 |
| - Both                                   | 40 | 55.5 |
| <b>Previous surgery</b>                  |    |      |
| - Yes                                    | 39 | 48.8 |
| - No                                     | 41 | 51.2 |
| <b>Regular medication use</b>            |    |      |
| - Yes                                    | 76 | 95.0 |
| - No                                     | 4  | 5.0  |
| <b>Family history of heart disease</b>   |    |      |
| - Yes                                    | 37 | 46.3 |
| - No                                     | 43 | 53.8 |
| <b>Family members with heart disease</b> |    |      |
| - Mother                                 | 21 | 56.8 |
| - Father                                 | 31 | 83.8 |
| - Sibling                                | 9  | 24.3 |
| - Other                                  | 4  | 10.8 |

n: Number, %: Percentage

smoking status and alcohol consumption were both significantly associated with self-care agency. Non-smokers had a significantly higher mean rank (54.53) compared to smokers (27.81) ( $p = 0.001$ ), and those who did not consume alcohol also had significantly higher self-care scores (mean rank of 44.76) compared to those who did consume alcohol (mean rank of 23.47) ( $p = 0.001$ ). These results suggest that lifestyle factors such as smoking and alcohol consumption are significantly associated with lower self-care agency scores (Table 3). Formun ÜstüFormun Altı

The comparison of total Self-Care Agency Scale scores based on the patients' medical history revealed that patients without a chronic disease had significantly higher self-care agency scores (Mean Rank = 67.75) compared to those with a chronic disease (Mean Rank = 37.47), with a  $p$ -value of 0.001. Among those with chronic diseases, patients with diabetes had the highest self-care scores (Mean Rank = 53.50), followed by those with hypertension (Mean Rank = 38.77), and those with both conditions had the lowest scores

(Mean Rank = 31.74), with a significant  $p$ -value of 0.022. There were no significant differences in self-care agency scores based on previous surgery status ( $p = 0.283$ ) or family history of heart disease ( $p = 0.499$ ). These results suggest that the absence of chronic disease and having only diabetes, as opposed to multiple conditions, may be associated with better self-care abilities (Table 4).

The analysis presented in Table 5 shows the correlation between age, height, weight, and total self-care agency scores among the participants. The results indicate that there is no significant correlation between age and self-care agency scores ( $r = -0.039$ ,  $p = 0.730$ ), suggesting that age does not have a meaningful impact on self-care abilities in this sample. However, there is a significant negative correlation between height and self-care agency scores ( $r = -0.325$ ,  $p = 0.003$ ), indicating that as height increases, self-care agency scores tend to decrease. Additionally, body weight is also negatively correlated with self-care agency scores ( $r = -0.388$ ,  $p = 0.001$ ), suggesting that higher body weight

**Table 3.** Comparison of “self-care agency scale” total scores of patients according to their socio-demographic characteristics (n=80)

| Variables                  | Mean Rank | U / KW / p |
|----------------------------|-----------|------------|
| <b>Gender</b>              |           | U: 412.000 |
| - Female                   | 49.32     | p = 0.058  |
| - Male                     | 37.75     |            |
| <b>Education level</b>     |           | KW: 5096   |
| - Illiterate               | 47.25     | p = 0.278  |
| - Primary school           | 39.37     |            |
| - Middle school            | 34.13     |            |
| - High school              | 39.95     |            |
| - University               | 54.50     |            |
| <b>Employment status</b>   |           | U: 582.500 |
| - Employed                 | 38.74     | p = 0.686  |
| - Unemployed               | 41.13     |            |
| <b>Income level</b>        |           | KW: 0785   |
| - Less than expenses       | 42.66     | p = 0.676  |
| - Equal to expenses        | 40.94     |            |
| - More than expenses       | 35.29     |            |
| <b>Smoking status</b>      |           | U: 265.000 |
| - Yes                      | 27.81     | p = 0.001  |
| - No                       | 54.53     |            |
| <b>Alcohol consumption</b> |           | U: 239.500 |
| - Yes                      | 23.47     | p = 0.001  |
| - No                       | 44.76     |            |

U: Mann-Whitney U test, KW: Kruskal-Wallis test, p: p-value, statistical significance was set at p<0.05.

**Table 4.** Comparison of total self-care agency scores by medical history characteristics of patients (n=80)

| Variables                              | Self-Care Agency Scale -Total mean rank | U / KW / p   |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------|
| <b>Presence of chronic disease</b>     |                                         | U: 70.000    |
| - Yes                                  | 37.47                                   | *p = 0.001   |
| - No                                   | 67.75                                   |              |
| <b>Type of chronic disease</b>         |                                         | KW: 7637     |
| - Diabetes (1)                         | 53.50                                   | *p = 0.022   |
| - Hypertension (2)                     | 38.77                                   | 2 < 1; 3 < 1 |
| - Both (3)                             | 31.74                                   |              |
| <b>Previous surgery</b>                |                                         | U: 688.000   |
| - Yes                                  | 43.36                                   | p = 0.283    |
| - No                                   | 37.78                                   |              |
| <b>Family history of heart disease</b> |                                         | U: 725.500   |
| - Yes                                  | 38.61                                   | p = 0.499    |
| - No                                   | 42.13                                   |              |

U: Mann-Whitney U test, KW: Kruskal-Wallis test, p: p-value, statistical significance was set at p<0.05.

**Table 5.** Correlation between age, height, weight, body mass index and total self-care agency scores (n=80)

| Variables       | Self-Care Agency Scale – Total<br>p-value / Correlation (r) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| Age             | p = 0.730<br>r = -0.039                                     |
| Height          | p = 0.003<br>r = -0.325                                     |
| Body weight     | p = 0.001<br>r = -0.388                                     |
| Body mass index | p = 0.002<br>r = -0.342                                     |

Note: Spearman Rank Correlation Test was used for analysis.

**Table 6.** Mean total self-care agency scores of participants (n=80)

| Variables                    | Mean±SD      | Minimum | Maximum |
|------------------------------|--------------|---------|---------|
| Total Self-Care Agency Score | 81.60 ±21.47 | 43.00   | 121.00  |

SD: Standard deviation

is associated with lower self-care agency. These findings highlight that while age may not play a significant role, physical attributes like height and weight may influence an individual's agency to perform self-care activities, with greater height and weight being associated with lower self-care agency. Correlation analysis shows a significant negative relationship between BMI and self-care agency scores. (Table 5).

The data presented in Table 6 shows the mean total self-care agency scores among the 80 participants. The average score is 81.60 with a standard deviation of 21.47, indicating some variability in self-care abilities among the participants. The scores ranged from a minimum of 43.00 to a maximum of 121.00. (Table 6).

## DISCUSSION

Self-care is a crucial determinant of post-operative recovery and long-term health outcomes, particularly among individuals with cardiovascular conditions. Existing literature has highlighted the influence of health behaviors, comorbidities, and demographic factors on self-care capacity. However, there is still limited understanding of the specific ways in which these factors interact to affect the self-care agency of cardiac patients. This study aims to address this gap by examining the

relationship between self-care abilities and a variety of influencing factors, including lifestyle behaviors, medical history, and physical characteristics, in patients recovering from cardiac surgery. The findings seek to provide valuable insights that can inform the development of targeted interventions to enhance self-care practices and improve recovery outcomes within this patient population.

The study population predominantly comprised older, male, married individuals, with a considerable proportion having only a primary level of education and being unemployed. A significant number of patients reported smoking and the presence of chronic conditions, particularly diabetes and hypertension. A substantial proportion of the patients had undergone cardiac surgery. Additionally, most patients had a family history of heart disease, with fathers being the most frequently affected relatives. The widespread use of regular medication further emphasizes the necessity for continuous medical management in this population. This demographic and medical profile underscores the importance of tailored preventive measures and continuous care, particularly for post-surgical heart patients. The data of this study are consistent with the literature (11,12).

The aim of this study is to assess the self-care agency in patients who have undergone heart surgery

and to identify the socio-demographic, clinical, and lifestyle factors that influence their agency to manage their own care. The findings indicate several key trends, with significant implications for self-care behaviors. Firstly, while the difference in self-care agency scores between genders was not significant, females had higher mean ranks compared to males. This aligns with other studies that suggest women generally engage more in health-promoting behaviors, possibly due to greater health consciousness or social roles that encourage caregiving and self-care practices (13,14). Gender differences in self-care behaviors are also influenced by social, cultural, and economic factors, which can shape how men and women manage their health (15). The analysis also revealed no significant differences in self-care scores based on educational levels ( $p = 0.278$ ). While individuals with a university education exhibited the highest mean rank, education alone may not be sufficient to predict self-care abilities. Previous research suggests that while education may provide individuals with better access to health information, other factors, such as socioeconomic status and mental health, often mediate this relationship (16). Employment status and income were not significantly associated with self-care agency in this study. Both employed and unemployed individuals had similar self-care scores, which may indicate that self-care behaviors are influenced more by individual lifestyle factors than by employment or financial resources alone (17). These findings contrast with some literature, which suggests that socioeconomic status can influence health behaviors due to differences in access to healthcare resources and health literacy (18). On the other hand, lifestyle factors such as smoking and alcohol consumption were significantly associated with self-care agency. Non-smokers and those who abstained from alcohol demonstrated significantly higher self-care scores ( $p = 0.001$ ). This finding is consistent with a broad body of literature that links smoking and alcohol consumption to lower engagement in self-care practices and worse health outcomes (19,20). Such behaviors may indicate a reduced focus on long-term health maintenance, emphasizing the need for targeted interventions to encourage healthier lifestyles among individuals who engage in these behaviors. While gender, education, employment, and income showed trends in influencing

self-care agency, lifestyle factors such as smoking and alcohol consumption had the most significant impact. Future interventions should focus on reducing unhealthy behaviors like smoking and alcohol consumption to improve self-care capabilities across different socio-demographic groups.

The analysis of self-care agency scores based on medical history highlights the significant role chronic conditions play in determining self-care agency. Patients without chronic diseases had significantly higher self-care agency scores, aligning with studies that suggest the absence of chronic illness facilitates better engagement in self-care activities (21). Patients with chronic conditions face greater complexity in managing their health, which often impedes their agency to effectively perform self-care behaviors (22). Among patients with chronic diseases, those diagnosed solely with diabetes had the highest self-care scores compared to patients with hypertension or both diabetes and hypertension. This finding supports previous research indicating that diabetes, when managed in isolation, allows for better self-care compared to when it is compounded by other conditions like hypertension (23). The presence of multiple chronic diseases introduces additional burdens that decrease self-care agency due to the increased complexity of managing these conditions (24). Interestingly, the study found no significant differences in self-care agency based on previous surgery or family history of heart disease. This contrasts with research suggesting that a family history of cardiovascular disease could increase health vigilance and self-care efforts (25). The findings of this study emphasize the importance of chronic disease management in enhancing self-care abilities. Specifically, patients with multiple chronic conditions, such as hypertension and diabetes, may require additional support and targeted interventions to improve their self-care agency. These insights align with existing literature advocating for more personalized self-management strategies tailored to the specific needs and burdens of patients with chronic diseases (26).

The analysis of correlations between physical characteristics (age, height, and body weight) and self-care agency in the study reveals some noteworthy trends. The lack of significant correlation between age and self-care agency scores ( $r = -0.039$ ,  $p = 0.730$ ) is con-



sistent with prior research indicating that self-care behaviors may be more influenced by factors such as lifestyle and education than by age itself. Age does not appear to have a direct impact on self-care abilities in this sample (27). However, the significant negative correlations observed between both height and weight with self-care agency suggest that higher physical measurements may be associated with reduced self-care agency. Specifically, the negative correlation between height and self-care agency ( $r = -0.325$ ,  $p = 0.003$ ) aligns with studies that show taller individuals may have a lower perception of vulnerability, potentially leading to reduced attention to self-care (28). For heart disease patients, maintaining optimal weight is critical for managing their condition, and reduced self-care agency in individuals with higher weight could hinder adherence to dietary, physical activity, and medication regimens essential for cardiac health. These findings highlight the necessity of tailored interventions for heart disease patients, particularly those with higher weight or height, to enhance their self-care capacities and mitigate potential barriers to effective disease management.

Additionally, the significant negative correlation between body weight and self-care agency ( $r = -0.388$ ,  $p = 0.001$ ) is supported by previous research indicating that individuals with higher body mass index tend to engage less in health-promoting behaviors, which may be due to psychological barriers, body image concerns, or physical limitations (29,30). These findings reflect a complex relationship between physical attributes and self-care behaviors. While age does not seem to play a significant role, greater height and weight are associated with lower self-care abilities. This highlights the need for targeted interventions that address physical and psychological barriers to self-care, particularly among individuals with higher body mass or stature. While age does not significantly impact self-care agency, height and body weight are negatively correlated with self-care capacities. These results underscore the importance of addressing both physical and psychological factors in promoting effective self-care behaviors, particularly among individuals with larger physical frames. The findings reveal a significant negative correlation between Body Mass Index (BMI) and total self-care agency scores ( $r = 0.342$ ,  $p = 0.002$ ), indicat-

ing that as BMI increases, self-care agency tends to decrease. This relationship suggests that individuals with higher BMI may face greater challenges in maintaining or engaging in self-care behaviors, potentially due to physical, psychological, or lifestyle-related factors associated with elevated BMI. These results align with previous research highlighting the impact of obesity on self-management capacities, emphasizing the need for targeted interventions to support self-care practices in populations with higher BMI.

Variability in self-care abilities is a common feature in health-related studies, particularly those focused on self-care, as individual agency for self-care is influenced by a wide range of factors. Several studies support this finding, suggesting that various factors such as cognitive functioning, emotional support, and chronic conditions significantly impact self-care abilities. One study demonstrated that patients with severe mental disorders often exhibit deficiencies in self-care abilities, influenced by factors like age, education, and social support. The study conducted in Beijing, China, reported a strong correlation between self-care abilities and factors such as physical health, education, and social support. As age increases and physical health declines, self-care agency tends to decrease, supporting the observation that variability in self-care abilities is common across patient populations (31). Additionally, self-care capacities among individuals with chronic conditions, such as diabetes or cancer, are often closely tied to their emotional and psychological states. A study on patients undergoing chemotherapy highlighted that despite challenging diagnoses, individuals still strive to manage their health effectively, which is similar to the variability noted in the table (32). Similarly, research on elderly diabetic patients demonstrated that those with better emotional support and health locus of control exhibited higher self-care scores, further emphasizing the role of psychological and social factors in self-care abilities (33). Furthermore, intervention studies have shown that structured support systems, such as nurse-led self-management programs, can significantly improve self-care abilities, particularly among individuals with mental health or chronic illness challenges (34). This suggests that targeted interventions could reduce the variability seen in self-care capacities. In conclusion, the variability in

self-care abilities observed in this study is supported by broader research, which shows that self-care is influenced by a complex interplay of physical, psychological, and social factors. Interventions aimed at addressing these factors can potentially enhance self-care abilities across diverse patient populations.

## CONCLUSION

This study highlights that self-care abilities among patients are significantly influenced by lifestyle factors such as smoking and alcohol consumption, as well as the presence of chronic diseases. While socio-demographic factors like gender, education, and employment show trends, they are less impactful compared to lifestyle and health conditions. Future interventions should focus on reducing unhealthy behaviors and providing support for chronic disease management to enhance self-care capabilities across diverse patient groups.

## LIMITATIONS

The study is confined to patients who underwent cardiac surgery in the cardiovascular surgery departments of a medical faculty hospital, a cardiology institute, and a foundation university training and research hospital in Istanbul during the specified timeframe, and who provided written informed consent to participate in the study. Additionally, our study employed a cross-sectional design, making it difficult to establish causal relationships between the factors studied. The lack of long-term follow-up or intervention-based research limits our ability to draw conclusions about the sustainability of the findings. Moreover, other potential factors influencing self-care agency, such as psychological well-being, social support, and environmental factors, were not included in our study.

## Acknowledgment

Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study. This study was created from a master's degree thesis study conducted by the authors. The PRS URL is <http://web.horde.to/tez.yok.gov.tr/>.

## Conflict of interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

## REFERENCES

1. Lei X, Cai M. Self-care agency and influencing factors in chronic heart failure patients. *Biomed Res.* 2018;29(3):595–601.
2. Jaarsma T, Cameron J, Riegel B, Stromberg A. Factors Related to Self-Care in Heart Failure Patients According to the Middle-Range Theory of Self-Care of Chronic Illness: a Literature Update. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(2):71–7.
3. Amegbor PM, Kuire VZ, Robertson H, Kuffuor OA. Predictors of basic self-care and intermediate self-care functional disabilities among older adults in Ghana. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;77:81–8.
4. Lovell J, Pham T, Noaman SQ, Davis MC, Johnson M, Ibrahim JE. Self-management of heart failure in dementia and cognitive impairment: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):99.
5. Currie K, Strachan PH, Spaling M, Harkness K, Barber D, Clark AM. The importance of interactions between patients and healthcare professionals for heart failure self-care: A systematic review of qualitative research into patient perspectives. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2015;14(6):525–35.
6. Vellone E, Pancani L, Greco A, Steca P, Riegel B. Self-care confidence may be more important than cognition to influence self-care behaviors in adults with heart failure: Testing a mediation model. *Int J Nurs Stud.* 2016;60:191–9.
7. Liu D. Analysis of influencing factors of the self-care behavior status quo in patients with heart failure. *Chin J Mod Nurs.* 2018;24:802–4.
8. Ausili D, Rebora P, Di Mauro S, et al. Clinical and socio-demographic determinants of self-care behaviours in patients with heart failure and diabetes mellitus: A multi-centre cross-sectional study. *Int J Nurs Stud.* 2016;63:18–27.
9. Nahcivan NO. A Turkish language equivalence of the Exercise of Self-Care Agency Scale. *West J Nurs Res.* 2004;26(7):813–24.
10. Kearney BY, Fleischer BJ. Development of an instrument to measure exercise of self-care agency. *Res Nurs Health.* 1979;2(1):25–34.

11. Riegel B, Moser DK, Buck HG, et al. Self-Care for the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):e006997.
12. Kärner Köhler A, Tingström P, Jaarsma T, Nilsson S. Patient empowerment and general self-efficacy in patients with coronary heart disease: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):76.
13. Shah VN, Wu M, Polsky S, et al. Gender differences in diabetes self-care in adults with type 1 diabetes: Findings from the T1D Exchange clinic registry. *J Diabetes Complications.* 2018;32(10):961-5.
14. Morris M, John M. Gender differences in self-care in type 2 diabetes in rural Kerala. *J Biomed Sci.* 2019;6(3):12.
15. Patel R, Chauhan S. Gender differential in health care utilisation in India. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2020;8(2):526-30.
16. Yang H, Xie X, Song Y, Nie A, Chen H. Self-care agency in systemic lupus erythematosus and its associated factors: a cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:607-13.
17. Gyasi RM, Phillips DR, David R. Explaining the gender gap in health services use among Ghanaian community-dwelling older cohorts. *Women Health.* 2019;59(10):1089-104.
18. Frintner MP, Sisk B, Byrne BJ, Freed GL, Starmer AJ, Olson LM. Gender Differences in Earnings of Early- and Mid-career Pediatricians. *Pediatrics.* 2019;144(4):e20183955.
19. Vallejo MC, Shapiro RE, Lilly CL, et al. Rural health-care and gender-related differences. *J Public Health.* 2021;31(6):869-75.
20. Wang S, Ungvari GS, Forester BP, et al. Gender differences in general mental health, smoking, drinking and chronic diseases in older adults in Jilin province, China. *Psychiatry Res.* 2017;251:58-62.
21. Devito Dabbs A, Song MK, De Geest S, Davidson PM. Promoting patient and caregiver engagement in self-management of chronic illness. *Nurs Res Pract.* 2013;2013:180757.
22. Aga F, Dunbar SB, Kebede T, Gary RA. The role of concordant and discordant comorbidities on performance of self-care behaviors in adults with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:333-56.
23. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1372-82.
24. Hassan A. Self-care maintenance of heart failure patients in Babylon teaching hospitals. *J Glob Pharm Technol Dev.* 2018;9(5):157-74.
25. Jabbar JA, Al Masri AH, Oweidat FA, Al Ahmad MM, Ali OB, Oweidat ZA, Sreedharan J. Family history of diabetes, hypertension, obesity and cardiovascular diseases in relation to self health-care. *Int J Community Med Public Health.* 2023;10(3):919-23.
26. Dineen-Griffin S, Garcia-Cardenas V, Williams K, Benrimoj SI. Helping patients help themselves: A systematic review of self-management support strategies in primary health care practice. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220116.
27. Yoong SL, Carey ML, D'Este C, Sanson-Fisher RW. Agreement between self-reported and measured weight and height collected in general practice patients: a prospective study. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:38.
28. Fatjon N, Spahiu M, Ermal M, Kadri H. The role and association of body height and weight of the performance of motor abilities in soccer players. *Eur J Phys Educ Sport Sci.* 2017;3(11):1-9.
29. Pineda-García G, Serrano-Medina A, Cornejo-Bravo JM, Andrade-Soto VH, Armenta-Rojas E, González-Sánchez DL. Self-care model and body image in adults after a bariatric surgery. *Modelo de autocuidado e imagem corporal em adultos pós cirurgia bariátrica.* *Rev Lat Am Enfermagem.* 2022;30:e3586.
30. Kamody RC, Thurston IB, Decker KM, Kaufman CC, Sonnevile KR, Richmond TK. Relating shape/weight based self-esteem, depression, and anxiety with weight and perceived physical health among young adults. *Body Image.* 2018;25:168-76.
31. Chen C, Chen Y, Huang Q, Yan S, Zhu J. Self-Care Ability of Patients With Severe Mental Disorders: Based on Community Patients Investigation in Beijing, China. *Front Public Health.* 2022;10:847098.
32. Ability for self-care in clients undergoing antineoplastic chemotherapy treatment. *Biosci J.* 2020;36(4):1446-53.
33. Morishita M, Hattori S, Miyai N. Agency for self-care among elderly patients with diabetes mellitus and its association with health locus of control and social support. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2017;72(1):77-86.
34. Zimmermann T, Puschmann E, van den Bussche H, et al. Collaborative nurse-led self-management support for primary care patients with anxiety, depressive or somatic symptoms: Cluster-randomised controlled trial (findings of the SMADS study). *Int J Nurs Stud.* 2016;63:101-11.

# COVID-19 patients' attitudes and associated factors related to convalescent plasma donation

COVID-19 tanısı almış hastaların immün plazma bağışına yönelik görüşleri ve etkileyen faktörler

## Abstract

**Aim:** The aim of this study is to examine the attitudes of patients diagnosed with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) towards convalescent plasma donation and the factors influencing these attitudes.

**Methods:** This cross-sectional study was conducted through face-to-face interviews with 125 patients treated in a COVID-19 clinic. Data were collected using a descriptive information form and the Convalescent Plasma Donation Attitude Form (CPDAF).

**Results:** The mean CPDAF score of the patients was  $2.97 \pm 0.47$  (Min=2.06; Max=4.71). Age, education level, employment status, cohabitation status, previous blood donation experience, the presence of individuals in the environment who have donated blood, the presence of another illness, and knowledge about COVID-19 convalescent plasma donation explained 41.9% of the total variance in the convalescent plasma attitude ( $R^2=0.419$ ).

**Conclusion:** COVID-19 patients had an ambivalent attitude towards convalescent plasma donation. Information and education level significantly affect COVID-19 patients' attitudes towards immune plasma donation. Plasma donation promotion policies should focus particularly on increasing education and information levels.

**Keywords:** Attitude; blood donors; COVID-19; passive immunization; plasma

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) tanısı konulan hastaların immün plazma bağışına yönelik tutumlarını ve etkileyen faktörleri incelemektir.

**Yöntemler:** Bu kesitsel araştırma, COVID-19 kliniğinde tedavi edilen 125 hasta ile yüz yüze görüşme yöntemiyle gerçekleştirildi. Araştırma verileri, tanıtıcı bilgi formu ve İmmün Plazma Bağışına Yönelik Tutumlar Formu (İPBTF) ile toplandı.

**Bulgular:** Hastaların İPBTF puan ortalaması  $2,97 \pm 0,47$  idi (Min=2.06; Maks=4.71). "Yaş, eğitim durumu, çalışma durumu, birlikte yaşanılan kişi, önceki kan bağışı deneyimi, çevrede kan bağışında bulunan bireylerin varlığı, başka bir hastalığın varlığı ve COVID-19 immün plazma bağışıyla ilgili bilgi, immün plazma bağışına yönelik tutum düzeyindeki toplam değişimin %41,9'unu açıklamaktadır ( $R^2=0,419$ ).

**Sonuç:** COVID-19 hastaları immün plazma bağışına yönelik kararsız bir tutuma sahipti. Konu ile ilgili bilgi varlığı ve eğitim durumu COVID-19 hastalarının immün plazma bağışına yönelik tutumlarını etkilemektedir. Plazma bağışı teşvik edici politikalar, özellikle eğitim ve bilgi düzeyini artırmaya yönelik olmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19; kan vericiler; pasif immünizasyon; plazma; tutum

**Nurdan Yalcin Atar<sup>1</sup>,  
Semra Aciksoz<sup>1</sup>,  
Zulfiye Unal<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Nursing  
Fundamentals, Hamidiye  
Faculty of Nursing,  
Health Sciences  
University

<sup>2</sup> Bursa Cekirge State  
Hospital

Received/Geliş : 27.11.2024

Accepted/Kabul: 26.03.2025

DOI: 10.21673/anadoluklin.1591924

**Corresponding author/Yazışma yazarı**

**Nurdan Yalcin Atar**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye  
Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Esasları,  
İstanbul, Türkiye.

E-mail: nurdanyalcin.atar@sbu.edu.tr

## ORCID

Nurdan Yalcin Atar: 0000-0002-6318-3882

Semra Açıksoz: 0000-0003-0451-698X

Zulfiye Ünal : 0009-0004-5992-271X

## INTRODUCTION

Despite increased vaccine and drug development efforts for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a highly contagious and deadly disease, no definitive cure has been found. However, convalescent plasma (CP) therapy has emerged as one of the fastest and first treatment options for COVID-19 (1). This remedy has been used for various infectious diseases such as influenza virus A (A/H1N1), avian influenza A virus (H5N1), Ebola virus (EVD), severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). This treatment method is based on the transfusion of plasma obtained from donors who have recovered from a disease and have no remaining virus load (1–3). Passive immunity antibodies provided by CP transfer can reduce the damage to target organs and directly neutralize pathogens (4). The availability, accessibility, and ability to be used even in countries with resource shortages make CP therapy the first choice in pandemics to ease recovery (3). However, conflicting results on the effectiveness of CP, attributed mainly to differences in practical applications, can be found in the literature. For the therapy to be effective, CP containing high-titer IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies should be applied in the early stages of the disease (1–4). Studies have shown that CP therapy applied in the early stages (< 7 days) of COVID-19 infection can reduce disease severity, shorten hospital stays, and increase survival rates (1,5–8). Potential donors with suitable characteristics must donate plasma at the appropriate time to obtain high-quality CP. The selection of CP donors and the timing of their donations are crucial to achieving positive therapeutic effects (1,9–11).

The CP donation process includes several necessary steps, including identifying individuals who have recovered from COVID-19, confirming their suitability for plasma donation, verifying their anti-SARS-CoV-2 status, and facilitating the donation (1). With increasing documentation of significant improvements resulting from CP therapy, CP use guidelines have been developed. However, donations have been insufficient to meet the increasing demand for CP therapy, and CP transportation issues exist (1,3,12,13).

While CP therapy has been mentioned frequently in clinical studies during the pandemic, insufficient attention has been paid to increasing CP donations. Un-

derstanding the CP donation process and the factors affecting its success is crucial to meet increasing demands (12). In one of the limited number of studies on this topic, Wang et al. (2021) implemented a screening program that included phone communication with each patient, the administration of COVID-19 diagnostic tests, and CCP donation, believing that individuals who recovered from COVID-19 would be motivated to become CP donors. However, they only obtained a single donation out of 533 candidates (12).

During a pandemic, many paranoid, uncertain, and false assumptions may develop in the minds of donors regarding blood and plasma donation (2,14). While CP donors can be motivated by a strong sense of social responsibility, factors such as feeling stigmatized due to the disease, fear of donating blood products, cultural, ethnic, and religious beliefs, and medical insecurity can negatively affect their willingness to donate (12–17).

Although various opinions about the efficacy of CP exist due to differences in practice, CP will be the first treatment option considered when faced with further fluctuations in the current pandemic or future pandemics (3). In this regard, learning from the experiences gained during the COVID-19 pandemic is very important to be better prepared for future needs. Knowing which factors affect CP donations is crucial for increasing donations and planning/conducting relevant research. Published studies on this topic are quite limited. Therefore, this study aimed to fill this gap in the literature and determine the attitudes of COVID-19 patients toward plasma donation and the factors affecting their attitudes.

---

## MATERIAL AND METHODS

### *Study design and sample*

This cross-sectional study was conducted on 125 patients in a COVID-19 clinic at a training and research hospital in Istanbul, Turkey, between July–September 2020, during the first wave of COVID-19. The COVID-19 clinic was an inpatient service converted for the treatment of these patients due to the increase in the number of COVID-19 cases. No specific sample selection was made; all patients aged 18 and over, with no communication barriers, who agreed to participate and received treatment during the specified dates, were included in the study.



### Measurement instruments

The data were collected using a demographic information form and the Convalescent Plasma Donation Attitude Form (CPDAF).

**Demographic Information Form:** It included 20 questions related to the patients' socio-demographic characteristics and factors related to CP donation (14,17).

**Convalescent Plasma Donation Attitude Form:** The CPDAF, a 17-item, 5-point Likert-type form (1-strongly disagree–5-strongly agree), was developed based on relevant studies (18–20). The minimum and maximum scores that can be obtained from the form were 17–85. Items 7, 9, 11, 12, 13, 14,15, and 16 are reverse-coded items. The final version of the CPDAF was developed after eight expert opinions and making the necessary revisions. The Cronbach's alpha of the CPDAF was 0.826.

### Data analysis

The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Frequency and percentage analyses were used to determine the study participants' descriptive characteristics, and mean and standard deviation statistics were used to examine their CPDAF scores. Kurtosis and skewness values were evaluated to determine whether the research variables had a normal distribution. According to the relevant literature, the variables are considered to have normal distribution if kurtosis and skewness values range between +1.5 to -1.5 and +2.0 to -2.0, respectively (23,24). The kurtosis values for the research variables in this study ranged between 0.125 and 0.954, and skewness values varied between 0.414 and 1.116; thus, the variables had a normal distribution. Parametric methods were used to analyze the data. In addition, *t*-tests, one-way analysis of variance (ANOVA), and post hoc (Tukey, LSD) analyses were used to examine the differences in attitudes toward CP donation according to descriptive characteristics. A multivariate linear regression analysis was performed to determine the factors affecting the patients' attitudes toward CP donation (25).

### Data collection

The researchers collected the data through face-to-face interviews.

### Ethical Considerations

This study was approved by the Ethics Committee of the University of Health Sciences, Hamidiye Scientific Research Ethics Committee (date: 15.07.2020, decision no: 22839), institutional permission from the centre where the study was conducted, and informed consent from the individuals participating in the study in line with the Declaration of Helsinki.

## RESULTS

Of the participants, 50.4% were women, 75.2% were in the 41 and older age group, and 67.2% were married, 68% had an education level of middle school or lower, 68% were not working, 86.4% lived with their families, 60% had no other illnesses besides COVID-19, and 91.2% had never donated blood. Most of the patients' relatives had been diagnosed with COVID-19 (84.8%), and had not donated blood (73.6%) or immune plasma (88.8%; Table 1). Most patients (52.0%) stated that they had knowledge about COVID-19 immune plasma donation, but 60% reported that they did not consider donating once they had recovered. The CPDAF mean score was  $2.97 \pm 0.47$  (2.06–4.71; Table 2).

Table 3 shows the CPDAF mean scores according to patient characteristics. The attitude scores towards convalescent plasma donation were statistically significantly higher among patients aged 40 and below compared to those aged 41 and above, higher education graduates compared to high school and middle school graduates, employees compared to non-employees, those who had donated blood compared to those who had not, those whose relatives had donated blood compared to those whose relatives had not, and those who reported having knowledge about convalescent plasma donation compared to those who did not ( $p < 0.05$ ). It was found that patients with another illness had significantly lower attitude scores towards convalescent plasma donation compared to those without an illness, and patients living with their families had significantly lower attitude scores compared to those living with others ( $p < 0.05$ ). There were no statistically significant differences in the attitude scores towards convalescent plasma donation based on gender, marital status, or the presence of individuals in the environment who had been diagnosed with COVID-19 and had donated convalescent plasma ( $p > 0.05$ ).



**Table 1.** Distribution of patient characteristics (n = 125)

| Groups                                                            | n   | %    |
|-------------------------------------------------------------------|-----|------|
| <b>Age</b>                                                        |     |      |
| ≤40                                                               | 31  | 24.8 |
| 41–60                                                             | 45  | 36.0 |
| > 60                                                              | 49  | 39.2 |
| <b>Gender</b>                                                     |     |      |
| Male                                                              | 62  | 49.6 |
| Female                                                            | 63  | 50.4 |
| <b>Marital status</b>                                             |     |      |
| Married                                                           | 84  | 67.2 |
| Single                                                            | 41  | 32.8 |
| <b>Education level</b>                                            |     |      |
| Middle school and below                                           | 85  | 68.0 |
| High school                                                       | 22  | 17.6 |
| University                                                        | 18  | 14.4 |
| <b>Employment status</b>                                          |     |      |
| Employed                                                          | 40  | 32.0 |
| Unemployed                                                        | 85  | 68.0 |
| <b>Occupation</b>                                                 |     |      |
| Retired                                                           | 30  | 24.0 |
| Housewife                                                         | 48  | 38.4 |
| Other                                                             | 47  | 37.6 |
| <b>Cohabitants</b>                                                |     |      |
| Family                                                            | 108 | 86.4 |
| Other                                                             | 17  | 13.6 |
| <b>Previous blood donation</b>                                    |     |      |
| Yes                                                               | 11  | 8.8  |
| No                                                                | 114 | 91.2 |
| <b>Having blood donors in the inner circle</b>                    |     |      |
| Yes                                                               | 33  | 26.4 |
| No                                                                | 92  | 73.6 |
| <b>Having a convalescent plasma donor in the inner circle</b>     |     |      |
| Yes                                                               | 14  | 11.2 |
| No                                                                | 111 | 88.8 |
| <b>Presence of another disease</b>                                |     |      |
| Yes                                                               | 75  | 60.0 |
| No                                                                | 50  | 40.0 |
| <b>Having someone diagnosed with COVID-19 in the inner circle</b> |     |      |
| Yes                                                               | 106 | 84.8 |
| No                                                                | 19  | 15.2 |
| <b>Knowledge of COVID-19 convalescent plasma donation</b>         |     |      |
| Yes                                                               | 65  | 52.0 |
| No                                                                | 60  | 48.0 |
| <b>Willingness to donate convalescent plasma after recovery</b>   |     |      |
| Yes                                                               | 50  | 40.0 |
| No                                                                | 75  | 60.0 |

n: number, %: percentage, COVID-19: Coronavirus Disease 2019

**Table 2.** Patients' CPDAF scores (n:125)

| Variable                                                                                                           | Mean | SD   | Min  | Max  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|
| Immun plasma donation is important.                                                                                | 4.06 | 0.71 | 1    | 5    |
| If I donate immun plasma, I may be able to save someone's life.                                                    | 3.79 | 0.84 | 1    | 5    |
| Everyone who is eligible for immun plasma donation should donate.                                                  | 3.90 | 0.84 | 1    | 5    |
| Donating immun plasma without expecting anything in return is an act of kindness.                                  | 4.19 | 0.57 | 1    | 5    |
| Immun plasma donation is a societal responsibility.                                                                | 4.10 | 0.67 | 1    | 5    |
| When I donate, I experience the satisfaction of fulfilling some of my social duties.                               | 4.14 | 0.70 | 1    | 5    |
| I have doubts about donating due to the uncertainty of whether the immun plasma I donate will reach those in need. | 3.14 | 1.11 | 1    | 5    |
| The hygiene of the staff, the environment, and medical equipment affects my decision to donate immun plasma.       | 1.30 | 0.66 | 1    | 5    |
| I believe that donating immun plasma is a risky procedure in terms of infectious diseases.                         | 1.79 | 0.89 | 1    | 5    |
| The behavior of the staff before donation positively influences my decision.                                       | 4.34 | 0.56 | 1    | 5    |
| The length of the surveys and procedures conducted before donation causes me to reconsider my decision to donate.  | 2.79 | 1.03 | 1    | 5    |
| The pain associated with the procedures for donation makes me reconsider my decision to donate.                    | 3.06 | 1.02 | 1    | 5    |
| By donating immun plasma, the likelihood of contracting COVID-19 again increases.                                  | 1.77 | 0.97 | 1    | 5    |
| By donating immun plasma, the duration of my recovery from COVID-19 will be prolonged.                             | 1.89 | 1.07 | 1    | 5    |
| By donating immun plasma, my antibody count will decrease.                                                         | 2.10 | 0.92 | 1    | 5    |
| Immun plasma donation may pose a risk to my health.                                                                | 2.07 | 0.96 | 1    | 5    |
| Immun plasma donation may have positive effects on my health.                                                      | 2.17 | 0.88 | 1    | 5    |
| CPDAF                                                                                                              | 2.97 | 0.47 | 2.06 | 4.71 |

n: number, min-max: minimum-maximum values, SD: standard deviation, CPDAF: Convalescent Plasma Donation Attitude Form, COVID-19: Coronavirus Disease 2019

Age, education level, employment status, cohabitation status, previous blood donation experience, the presence of individuals in the environment who have donated blood, the presence of another illness, and knowledge about COVID-19 immune plasma donation explained 41.9% of the total variance in the convalescent plasma attitude ( $R^2=0.419$ , Table 4). Education level positively affected attitudes toward CP donation ( $\beta = 0.567$ ), while knowledge about COVID-19 CP donation negatively affected attitudes toward CP donation ( $\beta = -0.266$ ). Age, employment status, cohabitant, previous blood donation status, presence of blood donors in the inner circle, and presence of other diseases did not affect attitudes toward CP donation ( $p > 0.05$ ).

## DISCUSSION

As evidenced by the experience with COVID-19, it is probable that infectious diseases will rapidly evolve into pandemics in the prevailing health circumstances. CP therapy is among the first treatment options used

during pandemics. However, during the COVID-19 pandemic, CP donation was insufficient to accommodate the need. Volunteer donations can arise from individuals' goodwill attitudes, such as the desire to help others (26). Therefore, understanding psychological factors such as motivation, knowledge, and attitudes of potential CP donors is critical to increasing donations, especially when considering future needs (19,27). However, the literature has focused mainly on the effectiveness of CP treatment, and studies that could contribute to increasing donations have been limited (28). Thus, this study aimed to determine the attitudes of COVID-19 patients toward CP donation and the factors affecting these attitudes. The information obtained will provide important data for planning necessary studies to increase future CP donations.

Perenc and Peczkowski (2021) and Kumar et al. (2022) stated that participants between 18–30 years of age had a positive attitude toward CP donation during the COVID-19 pandemic (18,19). The present study found that COVID-19 patients had an ambivalent at-

**Table 3.** Comparison of CPDAF scores according to individual characteristics

| Demographic characteristics                                       | n   | CPDAF                    |
|-------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------|
| <b>Age</b>                                                        |     | Mean $\pm$ SD            |
| $\leq 40$ years (1)                                               | 31  | 3.32 $\pm$ 0.61          |
| 41–60 years (2)                                                   | 45  | 2.95 $\pm$ 0.49          |
| > 60 years (3)                                                    | 49  | 2.82 $\pm$ 0.35          |
| F =                                                               |     | 10.524                   |
| p =                                                               |     | <b>0.000</b>             |
| Post hoc =                                                        |     | 1>2, 1>3 (p < 0.05)      |
| <b>Gender</b>                                                     |     | Mean $\pm$ SD            |
| Male                                                              | 62  | 2.97 $\pm$ 0.48          |
| Female                                                            | 63  | 3.01 $\pm$ 0.55          |
| t =                                                               |     | -0.366                   |
| p =                                                               |     | 0.715                    |
| <b>Marital status</b>                                             |     | Mean $\pm$ SD            |
| Married                                                           | 84  | 2.94 $\pm$ 0.48          |
| Single                                                            | 41  | 3.09 $\pm$ 0.57          |
| t =                                                               |     | -1.44                    |
| p =                                                               |     | 0.152                    |
| <b>Education level</b>                                            |     | Mean $\pm$ SD            |
| Middle school and below (1)                                       | 85  | 2.83 $\pm$ 0.35          |
| High school (2)                                                   | 22  | 3.03 $\pm$ 0.25          |
| University (3)                                                    | 18  | 3.72 $\pm$ 0.74          |
| F =                                                               |     | 34.250                   |
| p =                                                               |     | <b>0.000</b>             |
| Post hoc =                                                        |     | 2>1, 3>1, 3>2 (p < 0.05) |
| <b>Employment status</b>                                          |     | Mean $\pm$ SD            |
| Employed                                                          | 40  | 3.29 $\pm$ 0.66          |
| Unemployed                                                        | 85  | 2.85 $\pm$ 0.35          |
| t =                                                               |     | 4.870                    |
| p =                                                               |     | <b>0.000</b>             |
| <b>Cohabitants</b>                                                |     | Mean $\pm$ SD            |
| Family                                                            | 108 | 2.95 $\pm$ 0.49          |
| Other                                                             | 17  | 3.27 $\pm$ 0.60          |
| t =                                                               |     | -2.401                   |
| p =                                                               |     | <b>0.018</b>             |
| <b>Previous blood donation</b>                                    |     | Mean $\pm$ SD            |
| Yes                                                               | 11  | 3.43 $\pm$ 0.61          |
| No                                                                | 114 | 2.95 $\pm$ 0.48          |
| t =                                                               |     | 3.038                    |
| p =                                                               |     | <b>0.003</b>             |
| <b>Having a blood donor in the inner circle</b>                   |     | Mean $\pm$ SD            |
| Yes                                                               | 33  | 3.33 $\pm$ 0.55          |
| No                                                                | 92  | 2.87 $\pm$ 0.44          |
| t =                                                               |     | 4.684                    |
| p =                                                               |     | <b>0.000</b>             |
| <b>Having a convalescent plasma donor in the inner circle</b>     |     | Mean $\pm$ SD            |
| Yes                                                               | 14  | 3.22 $\pm$ 0.47          |
| No                                                                | 111 | 2.96 $\pm$ 0.51          |
| t =                                                               |     | 1.761                    |
| p =                                                               |     | 0.081                    |
| <b>Presence of another disease</b>                                |     | Mean $\pm$ SD            |
| Yes                                                               | 75  | 2.87 $\pm$ 0.37          |
| No                                                                | 50  | 3.17 $\pm$ 0.64          |
| t =                                                               |     | -3.280                   |
| p =                                                               |     | <b>0.004</b>             |
| <b>Having someone diagnosed with COVID-19 in the inner circle</b> |     | Mean $\pm$ SD            |
| Yes                                                               | 106 | 3.02 $\pm$ 0.51          |
| No                                                                | 19  | 2.85 $\pm$ 0.50          |
| t =                                                               |     | 1.293                    |
| p =                                                               |     | 0.199                    |
| <b>Knowledge of COVID-19 convalescent plasma donation</b>         |     | Mean $\pm$ SD            |
| Yes                                                               | 65  | 3.14 $\pm$ 0.50          |
| No                                                                | 60  | 2.83 $\pm$ 0.4           |
| t =                                                               |     | 3.446                    |
| p =                                                               |     | <b>0.001</b>             |

n: number, SD: standard deviation, CPDAF: Convalescent Plasma Donation Attitude Form, COVID-19: Coronavirus Disease 2019, F: ANOVA; t: Independent samples t-test; Post hoc: Tukey, LSD, p: pvalue, statistical significance was set at p<0.05.

titude concerning CP donation, and most did not consider donating CP when they recovered. Although patients may have a more positive attitude toward CP donation during the disease process with a more empathetic approach, the results of this study did not reflect this. The different age ranges of the patients in this study compared to other studies may have affected this result. Indeed, this study found that younger patients had a more positive attitude regarding CP donation. Studies on blood donation have reported that age is inversely proportional to plasma donation, suggesting that younger people are more likely to donate plasma (18,19,29). Studies have also reported that younger populations generally have a more positive attitude toward blood donation (20,30). This situation can be explained by the different effects of COVID-19 on age groups. Younger people are more likely to donate plasma as they have faster access to up-to-date information on plasma donation and are more influenced by their peers and social media information campaigns (31).

The present study found no statistically significant relationship between the patients' attitudes toward COVID-19 CP donation and gender. However, other studies have reported that women have more positive attitudes toward CP donation than men (19,20,32). It has also been noted in studies involving general blood donations that women have more positive attitudes toward CP donation (33). The larger sample size of adults with an almost equal number of men and women in the present study and the higher mortality rate of COVID-19 in men may have influenced its results.

In this study, those who were employed, had previously donated blood, had individuals who donated blood in their environment, and did not have additional illnesses had a more positive attitude toward CP donation. Similarly, other studies have also reported that those who have previously donated blood have a more positive attitude toward CP donation (32,34), which may be due to the higher level of knowledge and awareness of those who have previously donated blood regarding the donation process.

This study found that as the patients' education level increased, they had a more positive attitude regarding CP donation. Similarly, other studies have reported that education level increases knowledge and donation

rates for CP and blood (20,35). Additionally, Perenc and Peczkowski (2021) demonstrated that university students have a positive attitude and sufficient knowledge regarding CP donation (19). As Saeed (2021) noted, education can influence knowledge levels to shape attitudes toward plasma donation.

Studies have shown that adequate and correct information regarding plasma donation is significantly associated with a positive attitude toward plasma donation (18,35). In our study, slightly more than half of the participants reported having knowledge about convalescent plasma (CP) donation. Additionally, similar to previous studies (18, 28, 29), it was found that those who reported having knowledge about CP donation had a more positive attitude toward it. However, the regression analysis revealed that having knowledge about CP donation negatively affected attitudes toward CP donation. The information about CP donation, especially if there are misunderstandings or incomplete information about the process, may create anxiety or concern for some individuals. This finding is an important point that requires further investigation and may suggest the need for a well-structured process for educating individuals. During the COVID-19 pandemic, several efforts were made through various channels (print, electronic, and social media) to raise awareness and knowledge of CP donation. However, these efforts were insufficient in meeting the demand for CP despite there being many suitable donors available. Voluntary plasma donation can be encouraged by increasing knowledge and awareness through education, thereby developing positive attitudes, which play an important role in shaping intentions and influencing behaviors. The results of this study also reinforce the effect of education and knowledge on attitudes towards plasma donation.

In the future, CP donor recruitment efforts should focus on providing appropriate information and shaping positive attitudes. Based on the results of this study, it is recommended that personalized information campaigns be planned to develop positive attitudes toward CP donation, taking into account factors affecting these attitudes, such as age and education level, rather than a general awareness campaign.

Table 4. Factors affecting attitudes toward convalescent plasma donation

| Independent variable                               | Unstandardized coefficients |           | Standardized coefficients | <i>t</i> | <i>p</i>     | 95% confidence interval |       |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|---------------------------|----------|--------------|-------------------------|-------|
|                                                    | <i>B</i>                    | <i>SE</i> | <i>β</i>                  |          |              | Lower                   | Upper |
| Constant                                           | 2.762                       | 0.541     |                           | 5.102    | 0.000        | 1.690                   | 3.834 |
| Age                                                | 0.040                       | 0.070     | 0.061                     | 0.573    | 0.568        | -0.098                  | 0.178 |
| Education level                                    | 0.398                       | 0.068     | 0.567                     | 5.861    | <b>0.000</b> | 0.264                   | 0.533 |
| Employment status                                  | -0.122                      | 0.097     | -0.111                    | -1.259   | 0.211        | -0.314                  | 0.070 |
| Cohabitants                                        | -0.193                      | 0.124     | -0.129                    | -1.555   | 0.123        | -0.439                  | 0.053 |
| Previous blood donation                            | 0.016                       | 0.139     | 0.009                     | 0.119    | 0.906        | -0.258                  | 0.291 |
| Having a blood donor in the inner circle           | -0.159                      | 0.093     | -0.136                    | -1.717   | 0.089        | -0.342                  | 0.024 |
| Presence of another disease                        | 0.025                       | 0.094     | 0.024                     | 0.269    | 0.788        | -0.161                  | 0.212 |
| Knowledge of COVID-19 convalescent plasma donation | -0.274                      | 0.077     | -0.266                    | -3.563   | <b>0.001</b> | -0.426                  | 0.122 |

\*Dependent variable: Attitude toward convalescent plasma donation;  $R = 0.676$ ;  $R^2 = 0.419$ ;  $F = 12.186$ ;  $p < 0.001$ ; Durbin-Watson = 0.913; *B*: Unstandardized coefficient; *SE*: Standard error; *β*: Standardized coefficient; *t*: t-test statistic; *p*: p-value (statistical significance set at  $p < 0.05$ ), COVID-19: Coronavirus Disease 2019.

## CONCLUSION

This study found that COVID-19 patients had ambivalent attitudes towards CP donation. Changes in attitudes regarding CP were observed along with several variables such as age, education level, previous blood donation, and CP donation knowledge. In addition, it was determined that education level and knowledge of CP affected attitudes. In the future, donor recruitment efforts should focus on providing appropriate information and shaping positive attitudes toward CP donation. In line with the results of this study, it is recommended to plan future information-based studies considering age groups and education levels to develop positive attitudes regarding CP donation.

## Conflict of interest and financial disclosure

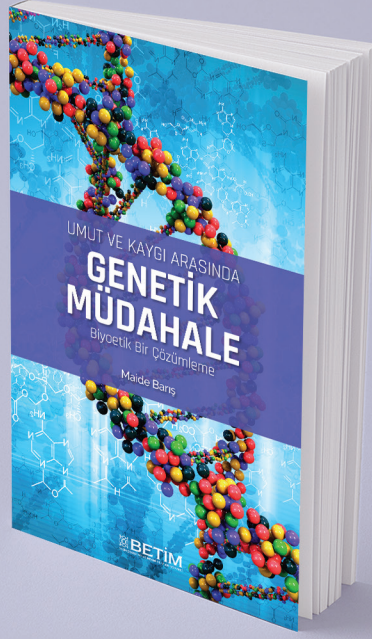
The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

## REFERENCES

1. Temel EN. Immune plasma applications in COVID-19 treatment. *Med J SDU*. 2021;(ozelsayi-1):87-92.
2. Bansal N, Raturi M, Bansal Y. COVID-19 vaccination: The impact on the selection criteria of the convalescent plasma donors. *Transfus Clin Biol*. 2021;28(3):308-9.
3. Focosi D, Franchini M, Pirofski LA, et al. COVID-19 Convalescent Plasma and Clinical Trials: Under-
- standing Conflicting Outcomes. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(3):e0020021.
4. General Directorate of Health Services Blood and Blood Products Department Headship. (2020). *COVID-19 Immune (Convalescent) Plasma Supply and Clinical Use Guidelines*. Accessed 2023 Apr 19. <https://shgmkan-hizmetleridb.saglik.gov.tr/TR,72136/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-guncellendi.html#>
5. Erkurt MA, Sarici A, Berber İ, Kuku İ, Kaya E, Özgül M. Life-saving effect of convalescent plasma treatment in covid-19 disease: Clinical trial from eastern Anatolia. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(5):102867.
6. Hegerova L, Gooley TA, Sweerus KA, et al. Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: case series. *Blood*. 2020;136(6):759-62.
7. Hartman WR, Hess AS, Connor JP. Hospitalized COVID-19 patients treated with convalescent plasma in a mid-size city in the Midwest. *Transl Med Commun*. 2020;5(1):17.
8. Xia X, Li K, Wu L, et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood*. 2020;136(6):755-9.
9. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610-8.
10. Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, et al. SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection. *N Engl J Med*. 2021;385(1):90-2.
11. Li L, Tong X, Chen H, et al. Characteristics and serologi-

- cal patterns of COVID-19 convalescent plasma donors: optimal donors and timing of donation. *Transfusion*. 2020;60(8):1765-72.
12. Wang HE, Ostrosky-Zeichner L, Katz J, et al. Screening donors for COVID-19 convalescent plasma. *Transfusion*. 2021;61(4):1047-52.
13. Dhiman Y, Coshic P, Pandey HC, et al. Deterrents in recruitment of COVID-19 convalescent plasma donors: Experience from a hospital-based blood centre in India. *Transfus Med*. 2021;31(3):149-54.
14. Patel EU, Bloch EM, Grabowski MK, et al. Sociodemographic and behavioral characteristics associated with blood donation in the United States: a population-based study. *Transfusion*. 2019;59(9):2899-907.
15. Spratling R, Lawrence RH. Facilitators and Barriers to Minority Blood Donations: A Systematic Review. *Nurs Res*. 2019;68(3):218-26.
16. Shaz BH, Demmons DG, Hillyer KL, Jones RE, Hillyer CD. Racial differences in motivators and barriers to blood donation among blood donors. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(9):1444-7.
17. Holloway K, Campbell C, Ali R, et al. A critical contribution in a time of crisis: Examining motivations and deterrents to COVID-19 convalescent plasma donation and future donation intentions among prospective Canadian donors. *Transfus Med*. 2022;32(5):351-65.
18. Kumar P, Sangma RD, Nerli LM, et al. Knowledge, Attitude, and Beliefs Regarding Convalescent Plasma Donation among COVID-19-recovered Patients at a Tertiary Care Center in India. *Ind J Priv Psychiatry* 2020;14(2):80-4.
19. Perenc L, Pęczkowski R. Knowledge and Attitudes of Young Adults Towards Donation of COVID-19 Convalescent Plasma and Its Therapeutic Properties. *J Blood Med*. 2021;12:709-17.
20. Yirmibeş DV. Knowledge, Attitudes and Behaviors of Society Towards Blood Donation in Turkey. *Turk Health Lit J* . 2021;2(1):16-25.
21. LawsHE CH. A quantitative approach to content validity. *Personnel psychology*. 1975;28(4):563-75.
22. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. (2009), *Biyoistatistik*. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi.
23. Tabachnick BG, Fidell LS.(2013). *Using multivariate statistics*. 6th ed. Boston: Pearson.
24. George D, Mallery M. (2010), *SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference*. 10th ed. Boston: Pearson;
25. Büyüköztürk Ş, Çokluk Ö, Köklü N. (2018), *Sosyal bilimler için istatistik*, Ankara: Pegem Akademi.
26. Kalkan, A. The effect of personal attitude, subjective norm and perceived behavioral control on entrepreneurial intention: an application on university students. *Suleyman Demirel Univ Soc Sci*. 2011;14:189-206.
27. Seghatchian J, Lanza F. WITHDRAWN: Convalescent plasma, an apheresis research project targeting and motivating the fully recovered COVID 19 patients: A rousing message of clinical benefit to both donors and recipients alike. *Transfus Apher Sci*. Published online April 22, 2020.
28. Masser BM, Ferguson E, Thorpe R, et al. Motivators of and barriers to becoming a COVID-19 convalescent plasma donor: A survey study. *Transfus Med*. 2021;31(3):176-85.
29. Salma N, Hossain MM, Yasmin S, et al. Factors influencing plasma donation behavior of COVID-19 recovered patients in Bangladesh: A pilot study. *Health Sci Rep*. 2022;6(1):e974.
30. Mecha A, Erchafo B. Blood donation intentions and predictors among Hosanna town dwellers, south nation nationality peoples region, Ethiopia. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(9):5320-6.
31. Konstantinou I, Jones K. Investigating Gen Z attitudes to charitable giving and donation behaviour: Social media, peers and authenticity. *J Philanthropy Mark*. 2022;27(3):e1764.
32. Gloriani LE, Antejendra AML, Andres JSLE, et al. From victims to heroes: COVID-19 convalescent plasma donation awareness, knowledge, and willingness among selected respondents in the City of Manila. *Eur Online J Nat Soc Sci*. 2022;11(4):1-13.
33. Efteli E, Tuğrul E, Ergin S. Nursing Students' Blood Donation Determination Of Attitudes. *J Nurs Sci*. 2018;1(1):5-9.
34. France CR, France JL, Himawan LK. What would it take to convince you to donate? A survey study of the relationship between motivators, barriers, and payment for whole blood, plasma, and platelet donation. *Transfusion*. 2022;62(6):1251-60.
35. Saeed S. Knowledge, attitude and practice of plasma donation among COVID-19 recovered patients in Punjab, Pakistan: a crosssectional study. *Microbiology: Current Res*. 2021; Sp. Iss.103:10.





# UMUT VE KAYGI ARASINDA **GENETİK MÜDAHALE** Biyoetik Bir Çözümleme

Maide Barış

Dünyadaki biyoetik literatürü genetik müdahale konusundaki tartışmalar bağlamında her geçen gün daha da zenginleşirken, Türkçe olarak yapılmış çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu çalışma soy hattına yönelik genetik müdahalenin kategorik bir şekilde ahlaken yanlış olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğine ilişkin kapsamlı bir tartışma yürütmektedir. CRISPR/Cas9 teknolojisinin geliştirilmesi ile birlikte pratik olarak mümkün hale gelen soy hattına yönelik genetik müdahaleler, laboratuvar dışına çıkmak (ve kliniğe doğru ilerlemek) için son hazırlıklarını tamamlamaktadır. Elinizdeki bu kitapta, tüm insanlığı ve gelecek nesilleri etkileme potansiyeli bulunan ve hem umut hem de kaygı kaynağı addedilen soy hattına yönelik genetik müdahale teknolojisi, dünya ile eş zamanlı olarak detaylı bir şekilde ele alınarak biyoetik bir analiz gerçekleştirilmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI

# Dil farklılıklarının ChatGPT-3.5, Copilot ve Gemini'nin pediatrik oftalmoloji ve şaşılık çoktan seçmeli sorulardaki etkinliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of language differences on the effectiveness of ChatGPT-3.5, Copilot and Gemini in pediatric ophthalmology and strabismus multiple choice questions

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada yapay zeka programlarının pediatrik oftalmoloji ve şaşılık ile ilişkili çoktan seçmeli soruları cevaplamadaki başarı düzeylerine dil farklılıklarının etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

**Yöntemler:** Pediatrik oftalmoloji ve şaşılık ile ilişkili 44 soru çalışmaya dâhil edildi. Soruların Türkçe çevirileri sertifikasyonlu çevirmen (native speaker) tarafından gerçekleştirildikten sonra hem İngilizce hem Türkçe versiyonları ChatGPT-3.5, Copilot ve Gemini yapay zeka sohbet botlarına uygulandı. Sorulara verilen cevaplar cevap anahtarı ile karşılaştırılarak doğru ve yanlış olarak gruplandırıldı.

**Bulgular:** İngilizce sorulara ChatGPT-3.5, Copilot ve Gemini sırası ile %56,8, %72,7 ve %56,8 oranında doğru cevap verdi ( $p=0,206$ ). Türkçe sorulara ChatGPT-3.5, Copilot ve Gemini sırası ile %45,5, %68,2 ve %56,8 oranında doğru cevap verdi ( $p=0,099$ ). Yapay zeka programları soruların İngilizce ve Türkçe versiyonlarını cevaplamada benzer başarı düzeylerine sahipti ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Sohbet botları her ne kadar soruları cevaplamada benzer performans göstermiş olsa bile sorular ayrı ayrı incelendiğinde aynı sorulara farklı cevaplar üretebilmişlerdir. Bu durum kullanıcıların sohbet botlarının doğruluğuna olan güvenini zedeleyebilir. Sohbet botlarının dil performanslarının geliştirilmeye ihtiyacı vardır.

**Anahtar Sözcükler:** ChatGPT-3.5; Copilot; Gemini; oftalmoloji; pediatri; şaşılık

## Abstract

**Aim:** This study aimed to investigate the effects of language differences on the success levels of artificial intelligence programs in answering multiple-choice questions related to pediatric ophthalmology and strabismus.

**Methods:** Forty-four questions related to pediatric ophthalmology and strabismus were included in the study. After the questions were translated into Turkish by a certified native speaker, both English and Turkish versions were applied to ChatGPT-3.5, Copilot, and Gemini artificial intelligence chatbots. The answers given to the questions were compared with the answer key and grouped as correct and incorrect.

**Results:** ChatGPT-3.5, Copilot, and Gemini answered the English questions correctly at a rate of 56.8%, 72.7%, and 56.8%, respectively ( $p = 0.206$ ). ChatGPT-3.5, Copilot, and Gemini answered the Turkish questions correctly at a rate of 45.5%, 68.2%, and 56.8%, respectively ( $p = 0.099$ ). Artificial intelligence programs had similar levels of success in answering the English and Turkish versions of the questions ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Although chatbots performed similarly in answering questions, they could produce different answers to the same questions when examined separately. This situation may undermine users' trust in the chatbots' accuracy. The language performance of chatbots needs to be improved.

**Keywords:** ChatGPT-3.5; Copilot; Gemini; ophthalmology; pediatrics; strabismus.

**Eyüpcan Şensoy<sup>1</sup>, Melike Şensoy<sup>1</sup>, Mehmet Çıtırık<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş/Received : 30.11.2024

Kabul/Accepted: 28.12.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1593858

**Yazışma yazarı/Corresponding author**

**Eyüpcan Şensoy**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.  
E-posta: dreyupcansensoy@yahoo.com

## ORCID

Eyüpcan Şensoy: 0000-0002-4401-8435  
Melike Şensoy: 0000-0002-8273-3851  
Mehmet Çıtırık: 0000-0002-0558-5576

## GİRİŞ

Teknolojideki hızlı gelişim ile birlikte bilgisayar biliminin bir alt dalı olarak ortaya çıkan yapay zeka uygulamaları tıbbın her alanında yaygın bir şekilde etkisini göstermeye başlamıştır. (1). Bu konudaki ilk çalışmalar her ne kadar yapay zeka fikrinin ortaya çıkışı daha eskilere dayansa da 1970'li yıllara kadar gecikmiş, daha sonra hızlı bir ilerleme katetmiştir (2). Yapay zeka uygulamalarının oftalmoloji alanında kullanımları ise 2015 yılından sonra hızla artmış, çok çeşitli hastalıkların tanı ve tedavi izlemlerinde etkin bir rol üstlenmeyi başarmıştır (3–5). Pediatrik oftalmoloji ve şaşılık da yapay zeka uygulamalarının kendisine yer bulduğu oftalmolojinin önemli alanlarından biridir (6,7).

Yapay zeka teknolojilerinin önemli bir kolu olan Büyük Dil Modeli (BDM) temelli sohbet botları ise son zamanlarda hayatımıza girmiş, çok geniş verilerle eğitilmiş, kavramlar arasındaki örüntüyü anlayabilen ve daha sonra gelişebilecek olasılıkları tahmin edebilen yani insan düşünce yapısını taklit etmeyi amaçlayan yeni bir teknolojidir (8). Üç farklı büyük üretici tarafından ücretsiz olarak piyasaya sürülmüş olan ChatGPT-3,5 (Open AI), Copilot (Microsoft) ve Gemini (Google AI) BDM temelli bu programların önemli örneklerindendir (8–10).

Çalışmamızın amacı son zamanlarda yaygın olarak kullanıma girmiş olan ChatGPT-3,5, Copilot ve Gemini yapay zeka sohbet botlarının pediatrik oftalmoloji ve şaşılık ile ilgili İngilizce ve Türkçe aynı sorularda gösterdikleri performanslara dil farklılığının etkilerini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Araştırmanın tasarımı

Amerikan Akademi ve Oftalmoloji 2023-2024 Basic and Clinical Science Course (BCSC) Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık kitabı çalışma soruları kısmında yer alan 44 sorunun tamamı çalışmaya dâhil edildi (11). İngilizce olan soruların sertifikasyonlu çevirmen (native speaker) tarafından Türkçe çevirileri gerçekleştirildi. İngilizce ve Türkçe aynı sorular ücretsiz olarak erişim sağlanabilen ChatGPT-3,5 (OpenAI; San Francisco, CA), Copilot (Dengeli mod) (Microsoft, Redmond, WA) ve Gemini (Google, Mountain View, California, United States) yapay zeka sohbet botlarına

19 Temmuz 2024 tarihinde uygulandı. Sorular sohbet botlarına uygulanmadan önce 'Sana çoktan seçmeli sorular soracağım. Lütfen bana doğru cevap seçeneğini ver.' komutu verildi ve her soru sonrasında oturum sonlandırılarak tekrar oturum başlatıldı. Sohbet botlarının her soruya verdiği cevap seçenekleri kitap arkasında yer alan cevap anahtarı ile karşılaştırılarak sorular doğru ve yanlış olarak gruplandırıldı. Ayrıca yapay zeka programlarının İngilizce ve Türkçe aynı sorulardaki performansları, her soru düzeyinde ayrı ayrı incelenerek kaydedildi.

Yapay zeka programlarının her birinin İngilizce ve Türkçe sorulardaki doğru cevaplama performansları araştırmamızın birincil sonuçlarını oluştururken, bu programların her sorunun İngilizce ve Türkçe versiyonlarına verdikleri doğru cevap düzeyleri araştırmamızın ikincil sonuçlarını oluşturmaktadır.

### Kullanılan yapay zeka sohbet botları ve özellikleri

ChatGPT-3,5 yaklaşık olarak 175 milyar parametre veri grubuyla eğitilmiş, çok geniş bir bilgi birikimine sahip olan fakat Eylül 2021 tarihinden sonra güncelleme almamış bir yapay zeka programıdır. Bu programın güncel internet erişimi mevcut değildir. Girilen verilerle insan düşünce yapısını taklit etmek ve bu doğrultuda cevaplar üretebilmek amaçlanmaktadır (12).

Copilot; Şubat 2023 tarihi ile birlikte GPT-4 entegrasyonu sağlanarak daha da geliştirilmiş, güncel internet erişimine sahip sürekli yenilenmeleri devam eden bir yapay zeka programıdır. Çeşitli bağlamsal bilgileri analiz edip cevaplar üretebilmekte ve bu bilgilerin kaynaklarını araştırmacılara sunarak daha ayrıntılı bilgilere ulaşılabilmeye kolaylık sağlayabilmektedir (10).

Gemini; çok sayıda bilgileri algılayabilen, geniş bir bağlamda inceleyebilen ve bunun sonucunda kesin yanıtlar üretebilen bir yapay zeka programıdır. Soruları cevaplamaadaki tatminkar eminliği ve güncel internet erişiminin mevcut olması bu programın öne çıkan özelliklerinden bazılarıdır (9).

### Etik kurul

Çalışmamız etik kurul izni gerektiren araştırmalar kapsamında olmayıp, çalışmada insan/insana ait veriler ve hayvan deneyleri verileri bulunmadığından etik kurul onayına ihtiyaç yoktur.

## İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences sürüm 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Yüzdelik değerler hesaplandı. Nominal birbirinden bağımsız gruplardaki verilerin istatistiksel karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, nominal bağımlı grup verilerinin karşılaştırılmasında McNemar testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Pediyatrik oftalmoloji ve şaşılık ile ilişkili 44 soru yapay zeka sohbet botlarına İngilizce olarak soruldu. ChatGPT-3,5 sorulan soruların 25'ine (%56,8) doğru cevap, 19'una (%43,2) yanlış cevap verdi. Copilot sorulan soruların 32'sine (%72,7) doğru cevap, 12'sine (%27,3) yanlış cevap verdi. Gemini sorulan soruların 25'ine (%56,8) doğru cevap, 19'una (%43,2) yanlış cevap verdi (Şekil 1). Her üç sohbet botunun İngilizce sorulardaki başarıları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi ( $p=0,206$ ).

Pediyatrik oftalmoloji ve şaşılık ile ilişkili 44 sorunun Türkçe versiyonları yapay zeka sohbet botlarına uygulandı. ChatGPT-3,5 sorulan soruların 20'sine (%45,5) doğru cevap, 24'üne (%54,5) yanlış cevap verdi. Copilot sorulan soruların 30'una (%68,2) doğru cevap, 14'üne (%31,8) yanlış cevap verdi. Gemini sorulan soruların 25'ine (%56,8) doğru cevap, 19'una (%43,2) yanlış cevap verdi (Şekil 1). Her üç sohbet botunun Türkçe sorulardaki başarıları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi ( $p=0,099$ ).

ChatGPT-3,5; İngilizce ve Türkçe soruların 29'una (%65,9) aynı cevap, 15'ine (%34,1) ise farklı cevap verdi. Farklı cevap verdiği soruların 5'inde (%33,3) sorular Türkçe sorulduğunda doğru cevaplanırken, 10'unda (%66,7) sorular Türkçe sorulduğunda yanlış olarak cevaplandı. ChatGPT-3,5'in, İngilizce ve Türkçe sorulardaki performans düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi ( $p=0,302$ ) (Tablo 1).

Copilot; İngilizce ve Türkçe soruların 30'una (%68,2) aynı cevap, 14'üne (%31,8) ise farklı cevap verdi. Farklı cevap verdiği soruların 6'sında (%42,9) sorular Türkçe sorulduğunda doğru cevaplanırken, 8'inde (%57,1) sorular Türkçe sorulduğunda yanlış olarak ce-

vaplandı. Copilot'un, İngilizce ve Türkçe sorulardaki performans düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi ( $p=0,791$ ) (Tablo 1).

Gemini; İngilizce ve Türkçe soruların 32'sine (%72,7) aynı cevap, 12'sine (%27,3) ise farklı cevap verdi. Farklı cevap verdiği soruların 5'inde (%41,7) sorular Türkçe sorulduğunda doğru cevaplanırken, 7'sinde (%58,3) sorular Türkçe sorulduğunda yanlış olarak cevaplandı. Gemini'nin, İngilizce ve Türkçe sorulardaki performans düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi ( $p=0,1$ ) (Tablo 1).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapay zeka sürekli olarak kendini yenilemekte ve gerçek hayatta yerini günden güne güçlendirmeye devam etmektedir. Sıklıkla geçmişte üretilmiş yapay zeka programları kalıpları öğrenerek sonuçlar üretebilen derin öğrenme temelli yapay zeka uygulamaları iken, günümüzdeki gelişmelerle birlikte BDM temelli yapay zeka sohbet botlarının kullanımı yaygınlaşmış ve her alanda olduğu gibi tıbbi alanlarda da kendisine çok çeşitli kullanım yerleri bulmuş, çeşitli faydaları sıklıkla araştırılan bir konu olmuştur (13,14). BDM temelli yapay zeka sohbet botlarının bu kullanım yerlerine; çok çeşitli hastalıklarla ilgili bilgi edinme, ayırıcı tanı yapabilme, tedavi modaliteler ile ilgili bilgi verebilme hatta tıbbi eğitimde literatür tarayabilme, özet çıkarılabilme ve dil çevirisi yapabilme örnek olarak gösterilebilir (13,15). Çok çeşitli bu faydaları sayesinde tıp eğitimi alan öğrencilerden tıp profesyonellerine kadar çok geniş aralıkta bir etki alanına sahip olmuştur (15).

BDM temelli yapay zeka programlarının kullanımlarının araştırıldığı bir diğer önemli konu da hasta eğitiminde bu programlarının kullanılabilirliğidir. Bu programlar hastaların hastalıkları ile ilgili gerekli bilgileri elde edebilmesinde, bunların iyileştirilmesinde veya bu hastalıklardan korunabilmede yapılması gereken durumlar gibi çok çeşitli konularda hastalara öneriler sunabilmekle birlikte çok çeşitli karmaşaları da peşinde getirebilmektedir (16-18). Her ne kadar amaç hasta bakımının kolaylaştırılması ve sağlığa kavuşulmanın hızlandırılması olsa da çok çeşitli etik sorunlar beraberinde gelebilecek, hastaların kendileri-

Tablo 1. Yapay zeka sohbet botlarının aynı sorulara verdikleri cevaplar ve değişimleri

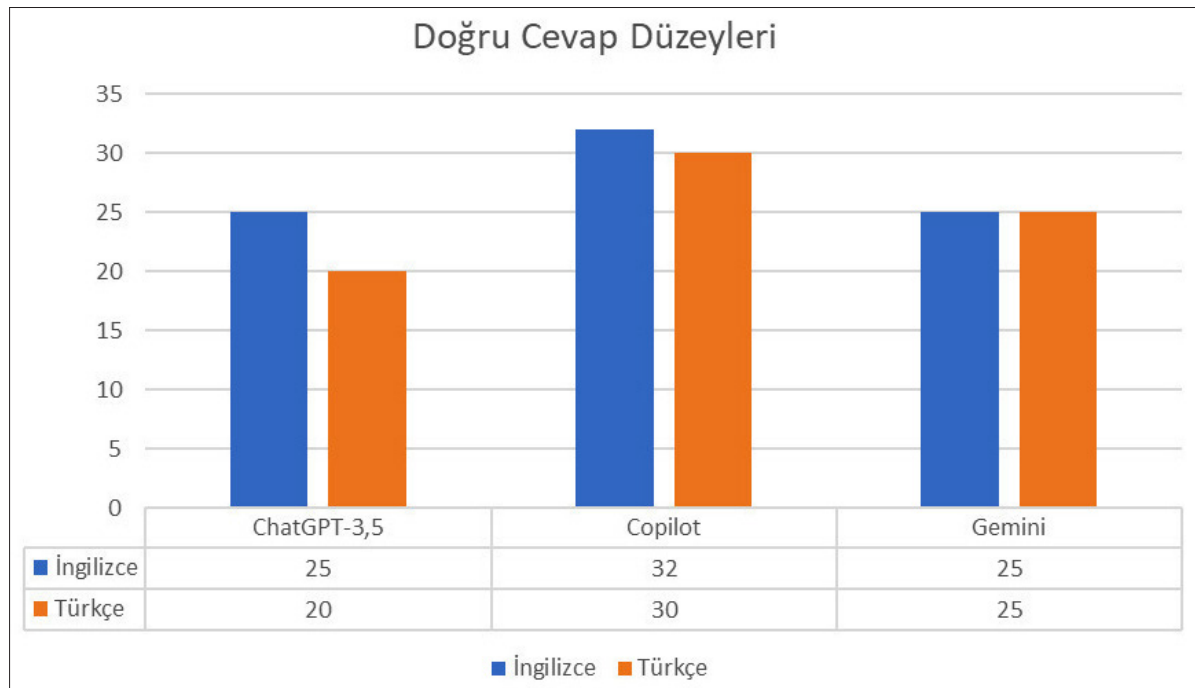
| Cevaplar              | ChatGPT-3,5<br>(İngilizce) | ChatGPT-3,5<br>(Türkçe) | Copilot<br>(İngilizce) | Copilot<br>(Türkçe) | Gemini<br>(İngilizce) | Gemini<br>(Türkçe) |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| Doğru                 | 25<br>(%56,8)              | 20<br>(%45,5)           | 32<br>(%72,7)          | 30<br>(%68,2)       | 25<br>(%56,8)         | 25<br>(%56,8)      |
| Yanlış                | 19<br>(%43,2)              | 24<br>(%54,5)           | 12<br>(%27,3)          | 14<br>(%31,8)       | 19<br>(%43,2)         | 19<br>(%43,2)      |
| p değeri              | 0,302*                     |                         | 0,791*                 |                     | 0,1*                  |                    |
| Aynı cevabı üretme    | 29 (%68,2)                 |                         | 30 (%68,2)             |                     | 32 (%72,7)            |                    |
| Farklı cevabı üretme  | 15 (%34,1)                 |                         | 14 (%31,8)             |                     | 12 (%27,3)            |                    |
| Doğru-yanlış değişimi | 10 (%66,7)                 |                         | 8 (%57,1)              |                     | 7 (%58,3)             |                    |
| Yanlış-doğru değişimi | 5 (%33,3)                  |                         | 6 (%42,9)              |                     | 5 (%41,7)             |                    |

\*McNemar testi

ni yanlış tanımlara inandırabilmesine, bu araçların başvuruda tek kaynak olarak kullanılabilmesine ve hatta hasta veri gizliliğinin kaybolabilmesi gibi çok çeşitli olaylara sebebiyet verebilecektir. Bu programlar her ne kadar potansiyel olarak faydalı gibi görülmekle beraber peşinden çok çeşitli ikilemleri sürüklemekte ve bu durumların da ayrı ayrı dikkate alınarak düzeltilmesi ve incelenmesini zorunlu hale getirmektedir. Bu eksikliklerin düzenlenip geliştirilmesi sağlık alanındaki profesyonellerin yüklerini azaltmakla kalmayıp hasta-

ların doğru şekilde daha ayrıntılı bilgiler alabilmeleri için gerekli zaman ve bilgi aktarımı sağlayabilecek bir ortam hazırlamasına yardımcı olacaktır (16-19).

Son gelişmelerle birlikte yapay zeka sohbet botlarının tüm bu faydalı özellikleri göz önüne alınarak oftalmoloji alanında da performansları araştırılan bir konu olmuş, pediatrik oftalmoloji ve şaşılık konuları da rağbet gören bu oftalmoloji konularından biri haline gelmiştir. Ambliyopi ile ilişkili sorularda ChatGPT-3,5, Bard ve Bing yapay zeka sohbet botlarının uygulan-



Şekil 1. ChatGPT-3,5, Copilot ve Gemini'nin pediatrik oftalmoloji ve şaşılık ile ilişkili İngilizce ve Türkçe soruları doğru cevaplama düzeyleri



bilirlik, anlaşılabilirlik ve okunabilirlik performansları incelenen bir çalışmada Bard'ın her üç alanda da en yüksek performansı gösterdiği fakat yine de sohbet botlarının hepsinin kabul edilebilir düzeyde ayrıntılı ve uygun yanıtlar elde etme potansiyeline sahip oldukları belirtilmiştir (20). Oftalmoloji ile ilişkili çoktan seçmeli sorularda sohbet botlarının performanslarını inceleyen bir çalışmada 125 soru ChatGPT'ye uygulanmış ve bu sorularda %46 oranında başarı gösterdiği, ayrıca pediatrik oftalmoloji sorularında ise %33 düzeyinde başarı gösterdiği ifade edilmiştir (21). ChatGPT-3,5 ve Bing'in 913 oftalmoloji sorusundaki başarısının incelendiği bir başka çalışmada ise sohbet botları sırası ile %59,69 ve %73,6 oranında soruları doğru cevaplamış, pediatrik oftalmoloji sorularında ise sırası ile %57,45 ve %76 oranında başarı göstermişlerdir (22). Farklı bir konunun ele alındığı başka bir çalışmada bu sohbet botlarının oftalmoloji sorularındaki başarısının internet erişiminin sağlandığı ülkeye göre değişip değişmediği araştırılmıştır. Bunun sonucunda Gemini'nin erişilen ülkeye göre soruları cevaplamadaki başarılarının değişiklik gösterebildiği, bu değişikliklerin pediatrik oftalmoloji ve şaşılık ile ilişkili soruları cevaplamada da izlendiği belirtilmiştir. Bulunduğu ülkeye göre Gemini'nin pediatrik oftalmoloji ve şaşılık ile ilişkili sorularda %50 ile %80 arasında değişen oranlarda başarılı oldukları ifade edilmiştir (23). ChatGPT-3,5, Bing ve Bard'ın 200 Türkçe oftalmoloji sorularındaki başarısının incelendiği bir çalışmada ise bu programların sırası ile %51, %63 ve %45,5 oranında başarı gösterdiği belirtilmiş, pediatrik oftalmoloji, klinik refraksiyon ve genetik ile ilişkili sorularda sırası ile %57,1, %57,1 ve %71,4 oranında başarı gösterdiği belirtilmiştir. Yazarlar çalışmanın sonucunda ise bu programların potansiyel faydasının varlığına fakat şu an için çok yetkin olmayıp gelişimlerine devam etmesinin gerektiği düşüncesine vurgu yapmışlardır (24). Biz de çalışmamızda ChatGPT-3,5, Copilot ve Gemini'nin İngilizce sorulardaki performanslarını sırası ile %56,8, %72,7 ve %56,8 düzeylerinde; Türkçe sorulardaki performanslarını ise sırası ile %45,5, %68,2 ve %56,8 düzeylerinde olduğunu tespit ettik. Ayrıca bu çalışma, yaptığımız literatür taraması kadarı ile aynı İngilizce ve Türkçe sorularda bu sohbet botlarının pediatrik oftalmoloji ve şaşılık alanındaki başarısını değerlendiren ilk araştırmadır. Her ne kadar uygulamaların perfor-

mansları arasında ve aynı zamanda programların kendi içlerinde İngilizce ve Türkçe soruları cevaplamadaki başarı düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark tespit edememiş olsak da bu programların farklı dilde aynı ve tek doğru cevabı verdiği düşüncesini taşımıyoruz. Cevapları incelediğimizde, doğru cevaplanan soruların Türkçe olarak uygulandığında yanlış cevap oranını artırdığı, ancak bazı sorular açısından da doğru yanıtı ulaşmayı kolaylaştırdığı belirledik. Bu farklılık sohbet botlarının farklı dillerde anlama, yorumlama ve fikir üretebilme kabiliyetlerindeki farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bu sonuç bizde soruların hangi dillerde sorulduğunun verilen bilgilerin doğruluk düzeylerine etki ettiği ve doğru bilgiye ulaşmada karımıza hız kısıtlayıcı bir basamak olarak çıktığı düşüncesini ortaya çıkarmaktadır.

Önemli bilgileri barındıran ve temel kitaplar arasında yer alan Amerikan Akademi ve Oftalmoloji 2023-2024 Basic and Clinical Science Course (BCSC) Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık kitabının çalışma soruları 44 soruyu içeriyordu ve sohbet robotlarına bu soruların tamamını sorduk. Soru sayısının az olmasının istatistiksel sonucun anlamlı çıkıp çıkmamasına etki edebilecek önemli bir faktör olduğu kanaatindeyiz. Fakat temel bilgileri ölçen bu kitabın sorularına ilave soru eklemeyi uygun bulmadık. Daha fazla soru içeren testlerde farklı değerlerin çıkıp çıkmayacağını ileri araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmadaki soru sayımızın azlığı, tek merkez çalışması olması, soruların sadece doğru ve yanlış olarak değerlendirilip bu programların anlama ve yorumlama özelliklerinin incelenmemesi, yapay zekadaki sürekli gelişimler nedeniyle gösterilen başarıların sadece kesitsel olarak değerlendirilebilmesi ve gerçek hasta hekim ilişkisini ve bu bağlamda ortaya çıkabilen çeşitli yanılsamaların incelenememesi çalışmamızın kısıtlı yönlerini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak yapay zeka sohbet botları gelecekte tıp eğitimi içerisinde kendisine güçlü bir yer bulma potansiyeline sahip olsa da geliştirilmesi gereken önemli problemleri içerisinde barındırmaktadır. Farklı dillerdeki performansların aynı düzeye getirilmesi araştırmacılar için doğru bilgi erişiminde daha güvenilir bir kaynak olarak seçilmesine aracılık edecektir.



### Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

### KAYNAKLAR

1. Rahimy E. Deep learning applications in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(3):254-60.
2. Patel VL, Shortliffe EH, Stefanelli M, et al. The coming of age of artificial intelligence in medicine. *Artif Intell Med*. 2009;46(1):5-17.
3. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67:1-29.
4. Antaki F, Coussa RG, Kahwati G, Hammamji K, Sebag M, Duval R. Accuracy of automated machine learning in classifying retinal pathologies from ultra-widefield pseudocolour fundus images. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(1):90-5.
5. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(2):167-75.
6. Kapoor R, Walters SP, Al-Aswad LA. The current state of artificial intelligence in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(2):233-40.
7. de Figueiredo LA, Dias JVP, Polati M, Carricondo PC, Debert I. Strabismus and Artificial Intelligence App: Optimizing Diagnostic and Accuracy. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(7):22.
8. Mikolov T, Deoras A, Povey D, Burget L, Černocký J. Strategies for training large scale neural network language models. 2011 IEEE Workshop on Automatic Speech Recognition and Understanding. IEEE. 2011;196-201.
9. Google AI updates: Bard and new AI features in search. Erişim Tarihi: 04.07.2024, <https://blog.google/technology/ai/bard-google-ai-search-updates/>.
10. Bing Chat | Microsoft Edge. Erişim Tarihi: 04.07.2024, <https://www.microsoft.com/en-us/edge/features/bing-chat?form=MT00D8>.
11. Khan AO, Chang TCP, El-Dairi MA, et al. (2023), Pediatric ophthalmology and strabismus. San Francisco: American Academy of Ophthalmology.
12. Wen J, Wang W. The future of ChatGPT in academic research and publishing: A commentary for clinical and translational medicine. *Clin Transl Med*. 2023;13(3):e1207.
13. Khan RA, Jawaid M, Khan AR, Sajjad M. ChatGPT - Reshaping medical education and clinical management. *Pak J Med Sci*. 2023;39(2):605-7.
14. Kung TH, Cheatham M, Medenilla A, et al. Performance of ChatGPT on USMLE: Potential for AI-assisted medical education using large language models. *PLOS Digit Health*. 2023;2(2):e0000198.
15. Jeblick K, Schachtner B, Dext J, et al. ChatGPT makes medicine easy to swallow: an exploratory case study on simplified radiology reports. *Eur Radiol*. 2024;34(5):2817-25.
16. Yılmaz İE. The Promise and the Challenge: Large Language Models for Patient Education - Are We There Yet?. *Exp Appl Med Sci*. 2024;5(3):137-49.
17. Yılmaz İBE, Doğan L. Talking technology: exploring chatbots as a tool for cataract patient education. *Clin Exp Optom*. 2025;108(1):56-64.
18. Edhem Yılmaz İ, Berhuni M, Özer Özcan Z, Doğan L. Chatbots talk Strabismus: Can AI become the new patient Educator?. *Int J Med Inform*. 2024;191:105592.
19. Tan Yip Ming C, Rojas-Carabali W, Cifuentes-González C, et al. The Potential Role of Large Language Models in Uveitis Care: Perspectives After ChatGPT and Bard Launch. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024;32(7):1435-9.
20. Doğan L, Özçakmakçı GB, Yılmaz İE. The Performance of Chatbots and the AAPOS Website as a Tool for Amblyopia Education. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2024;61(5):325-31.
21. Mihalache A, Popovic MM, Muni RH. Performance of an Artificial Intelligence Chatbot in Ophthalmic Knowledge Assessment. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(6):589-97.
22. Tao BK, Hua N, Milkovich J, Micieli JA. ChatGPT-3.5 and Bing Chat in ophthalmology: an updated evaluation of performance, readability, and informative sources. *Eye (Lond)*. 2024;38(10):1897-902.
23. Mihalache A, Grad J, Patil NS, et al. Google Gemini and Bard artificial intelligence chatbot performance in ophthalmology knowledge assessment. *Eye (Lond)*. 2024;38(13):2530-5.
24. Canleblebici M, Dal A, Erdağ M. Evaluation of the Performance of Large Language Models (ChatGPT-3.5, ChatGPT-4, Bing and Bard) in Turkish Ophthalmology Chief-Assistant Exams: A Comparative Study. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2024;33(3):163-70.

# Protection of adolescent girls from sexually transmitted diseases: Results of awareness training

Adölesan kızların cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunması: Farkındalık eğitimi sonuçları

## Abstract

**Aim:** Sexually transmitted diseases pose a substantial public health concern and economic challenge in developing countries, exhibiting a disproportionate impact on women. The objective of this study was to assess the knowledge level of high school girls regarding sexually transmitted diseases and to examine the impact of educational interventions on the enhancement of their understanding.

**Methods:** The study's sample population comprised 131 students enrolled in the 10th and 11th grades of a girls' high school. Data were collected through the administration of a 'Personal Information Form' and a 'Information Form on Sexually Transmitted Diseases'. These data were collected prior to and following a training program on sexually transmitted diseases scheduled for May 2023.

**Results:** The mean age of the students participating in the study was  $16.24 \pm 0.75$ . The mean total score of the Information Form on Sexually Transmitted Diseases was  $19.17 \pm 3.05$  before the training and  $22.9 \pm 2.74$  after the training. It was determined that there was a statistically significant positive difference in the correct answers of some questions asked to measure the level of knowledge about sexually transmitted diseases after the training. These questions measured the level of knowledge about 'protection by vaccination', 'the risk of transmission of two sexual diseases together', 'affecting infants and can also be seen in children', 'transmission by skin contact', 'risk of multiple partners', 'causing infertility', 'easy transmission from the toilet bowl', 'adequacy of condom use for protection', 'risk of oral contact', 'risk of shared injector' and 'risk of transmission outside the sexual route'.

**Conclusion:** The findings of this study show that the inadequate knowledge of adolescent girls about sexually transmitted diseases increases with the education provided. To increase young people's level of knowledge about sexually transmitted diseases and to ensure their access to reliable sources of information, it is recommended that sexual health training, which will be designed taking into account the results of this and similar studies, should be included in high school and university curricula.

**Keywords:** Adolescent; health education; sexually transmitted diseases; students

## Öz

**Amaç:** Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu ve ekonomik yüke neden olmakta ve özellikle kadınlar üzerinde orantısız bir etki oluşturmaktadır. Bu araştırmayla, lisede öğrenim gören kızların cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi ve verilen eğitimle bilgi düzeyinde meydana gelen değişikliğin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Araştırmanın örneklemini bir kız lisesinin 10. ve 11. sınıflarında öğrenim gören 131 öğrenci oluşturdu. Veriler, Mayıs 2023'te planlanan bir eğitimin öncesinde ve sonrasında 'Kişisel Bilgi Formu' ve 'Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklara İlişkin Bilgi Formu' kullanılarak toplandı.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması  $16.24 \pm 0.75$ 'tir. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Bilgi Formunun toplam puan ortalaması eğitim öncesinde  $19.17 \pm 3.05$  iken eğitim sonrasında  $22.9 \pm 2.74$  olarak belirlendi. Formun bazı sorularının eğitim sonundaki doğru cevaplarında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı düzeyde fark olduğu belirlendi. Bu sorular; 'aşı ile korunma', 'iki cinsel hastalığın birlikte bulaşma riski', 'bebekleri etkileme ve çocuklarda da görülebile', 'deri teması ile bulaşma', 'çoklu partner riski', 'kısırlığa neden olma', 'klozetten kolay bulaşma', 'korunmak için kondom kullanımının yeterliliği', 'oral temas riski', 'ortak enjektör riski' ve 'cinsel yol dışında bulaşma riski' ile ilgili bilgi düzeyini ölçen sorulardır.

**Sonuçlar:** Bu araştırmanın bulguları, ergenlik çağındaki kızların cinsel yolla bulaşan hastalıklara ilişkin yetersiz olan bilgi düzeylerinin verilen eğitimle arttığını göstermektedir. Gençlerin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgi düzeylerini artırmak ve güvenilir bilgi kaynaklarına erişimlerini sağlamak için bu ve benzer araştırma sonuçlarının da dikkate alınarak tasarlanacak cinsel sağlık eğitimlerinin lise ve üniversite müfredatlarına dahil edilmesi önerilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Adölesan; cinsel yolla bulaşan hastalıklar; öğrenciler; sağlık eğitimi

Semsi Nur Karabela<sup>1</sup>, Beliz Yekeler Kahraman<sup>2</sup>, Nesibe Simsekoglu<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Research Hospital

<sup>2</sup> Department of Medical Services and Techniques First and Emergency Aid Program, Hamidiye Vocational School of Health Services, University of Health Sciences

<sup>3</sup> Department of Health Care Services Home Patient Care Program, Hamidiye Vocational School of Health Services, University of Health Sciences

Received/Geliş : 07.04.2024

Accepted/Kabul: 27.02.2025

DOI: 10.21673/anadoluklin.1466255

Corresponding author/Yazışma yazarı

Semsi Nur Karabela

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.  
E-mail: semsinur.karabela@sbu.edu.tr

## ORCID

S. Nur Karabela: 0000-0003-2562-3004  
Beliz Y. Kahraman: 0000-0003-3063-1658  
Nesibe Simsekoglu: 0000-0002-6461-7961

## INTRODUCTION

The prevalence of sexually transmitted diseases (STDs) has been on the rise worldwide, primarily due to the inadequacy of screening strategies and the complexity of treatment approaches. This phenomenon has led to a significant burden on healthcare systems (1,2). In recent years, STDs have affected individuals of all ages in both developed and developing countries, and they are considered a major public health threat, particularly among young people (3-5).

The majority of immunodeficiency virus (HIV) infections in the world are concentrated in the 15-24 age range, especially as a result of unprotected sexual intercourse (6). Adolescence is a period when curiosity, experience, and the desire to learn are at the forefront. This situation may increase the likelihood of engaging in risky behaviors and encountering various problems that will affect life due to inadequate sexual knowledge (7,8) and may also be seen as an opportunity for education (9). The increased risk of transmission, especially in early adulthood, and the potential to lead to complications affecting reproductive health, increase the importance of the subject.

One of the most effective ways to reduce the prevalence of sexually transmitted infections is to provide individuals with the knowledge and skills to prevent them. Despite available communication opportunities, in many communities, young people's knowledge about diseases is often inaccurate or incomplete. Moreover, parents may also have low levels of knowledge or may be reluctant to engage in reproductive health discourse with their children (10,11). It is the duty of physicians, nurses and educators to educate young people about the negative consequences of sexual desire leading to sexual activity (12). In this context, it is very important to select the most appropriate sources of information and develop strategies to increase awareness (13). Provision of sexual health information by health professionals is welcomed by adolescents, educators and parents.

Studies conducted on university-age youth in Turkey show that the level of knowledge about sexual health and infectious diseases is low, and there are regional differences (14). Formal education by physicians, nurses, and midwives in schools or fam-

ily health centers is recommended to reduce the incidence of STDs (15). Studies have also reported that young people need sexual education at the secondary education level and perceive traditional structures as the most important obstacle (16). Lack of awareness about infections related to reproductive health and underestimation of possible risk may lead to the adoption of inappropriate behaviors. The potential for stigmatization and the effect of wrong attitudes resulting from incomplete information indicate that more importance should be given to sexual education in early adolescence (17).

According to global statistics published by the Joint United Nations Programme on HIV (Human Immunodeficiency Virus)/AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) diseases (UNAIDS), 54% of people living with HIV worldwide are women and girls. The prevalence of HIV infection among young women is three times higher than among young men (18). Given that other STDs that are under-reported in women are not included in the above statistics, it is clear that women need to be educated about STDs, especially during schooling. In addition, adolescents are a population group that tends to underuse reproductive health services due to a number of factors, including concerns about confidentiality, difficulties in accessing services, financial constraints, and trust issues. Adolescent girls' knowledge about STDs may vary depending on a number of factors, including biological, cultural, social, and economic changes (19). Identification of these factors will guide the screening and educational interventions to be planned.

The aim of this study was to evaluate the level of knowledge of high school girls about sexually transmitted diseases and to examine the changes in the level of knowledge with the education provided.

Within the scope of the aim of the study, answers to the following research questions were sought;

1. "Do female high school students have sufficient knowledge about sexually transmitted diseases?"
2. "Is STD education given by a specialized health professional to female high school students effective in increasing their level of knowledge about the transmission routes, prevention routes, and complications of sexually transmitted diseases?"

## MATERIAL AND METHODS

### *Participants and procedures*

This research is a quasi-experimental study using a one-group pretest-posttest design.

### *Place and time of the study*

The study was conducted in a public girls' high school in Istanbul in May 2023.

### *Population and sample of the study*

The population of the study consists of 10th and 11th-grade students studying in a girls' high school in the city centre of Istanbul in the spring semester of the 2022-2023 academic year. No sampling calculation was used in the study, and the aim was to reach all students (210) studying in 10th and 11th grades. The study was completed with 131 female students who were in school on the days of the study and whose parents and themselves gave consent to participate in the study. After the study was completed, a post-hoc power analysis was performed to determine the adequacy of the sample size. According to the power analysis, the total sample was found to be adequate with an effect size of 1.07, 99.6% power and a margin of error of 0.05% (20).

### *Inclusion criteria*

- In the academic year 2022-2023, students in the 10th and 11th grades of a public girls' high school in Istanbul,
- Informed consent form signed by the family,
- Students who signed the informed consent form were included in the study.

### *Data collection and data tools*

The data were collected with a 'Personal Information Form' consisting of 26 questions and the 'Information Form on Sexually Transmitted Diseases'. It took students an average of 7-8 minutes to answer the survey questions presented in Table 1.

*Personal Information Form:* It consists of 5 questions aiming to determine the socio-demographic characteristics of the participants.

*Information Form on Sexually Transmitted Diseases:* The form, which was created by the researchers in line

with the literature, consists of 21 questions questioning the level of knowledge about sexually transmitted diseases. Nineteen of the questions consisted of yes-no and two of them consisted of multiple-choice propositions. The 'Information Form on Sexually Transmitted Diseases' was administered to the participants as a pre-test just before the face-to-face training via an online survey on a cell phone. Afterwards, the participants were given two separate face-to-face trainings on Sexually Transmitted Diseases in the meeting room of the school, lasting an average of 40 minutes. The content of the Sexually Transmitted Diseases training was based on the training modules prepared by the Ministry of National Education for Vocational High Schools of Health and the website of the General Directorate of Public Health.

The content of this training given by an infectious diseases specialist, included common sexually transmitted diseases, including bacterial vaginosis, candidiasis, trichomoniasis, gonorrhea, syphilis, HIV, genital herpes, HPV (human papillomavirus) and AIDS diseases (21). Symptoms, transmission risks, prevention methods and treatment options associated with each infection were discussed in the training. Immediately after the training, the 'Information Form on Sexually Transmitted Diseases' was re-administered to the volunteers via an online questionnaire to assess their level of knowledge about STDs. In addition, three items were added to the questionnaire at the end of the training to assess the participants' feelings and thoughts about the training. Correct answers to the questions were given 1 point, and 1 point was given for each correct answer in the multiple-choice questions 17 and 20, from which more than one option could be selected. The maximum total score that can be obtained from the information form is 28.

### *Data evaluation*

Data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences software for Windows, version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Percentage and frequency values were presented for categorical variables; arithmetic mean and standard deviation values were presented for quantitative variables. Chi-square test was used for comparisons between two qualitative variables. Comparisons between the total

number of correct answers before and after the training were analyzed using paired sample t-tests. Type I error rate was accepted as 0.05 in the study.

### **Limitations of the study**

This research was planned as a pilot study in a single girls' school in Istanbul. One of the limitations of this study is that the participants were only female students due to the preferred school type. The findings obtained from this study cannot be generalized to the whole society due to the limited sample representation.

### **The ethical dimension of the study**

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and approval of ethics (date: 22.09.2023, decision no: 22/592-2023) was obtained from the University of Health Science Hamidiye Scientific Research Ethics Committee and the institution where the study was conducted before starting the study. The purpose, duration, plan, how and where the data would be used, and what was expected from them were explained to the students and their parents through an informed consent form prepared in line with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from both students and parents in line with the principle of voluntariness.

## **RESULTS**

In this study, in which the effectiveness of the education given to high school students about sexually transmitted diseases was examined, it was determined that the mean age of the participants was  $16.24 \pm 0.75$  years, and 125 of them (95.4%) had not received any education about STDs before. According to the questionnaire administered before the training (Table 2), 38% of the participants thought that they could be protected from STDs by vaccination. 22.2% of the participants stated that they did not know that STDs could cause any damage in infants, and 40% did not know that children could also get STDs. 57% of the participants think that STDs can be easily transmitted from toilet bowls, and 80% of the participants think that protection from STDs with condoms is not enough. It was determined that 74.8% of the participants knew that STDs can be transmitted through the

use of shared syringes, 41% knew that STDs can be transmitted through non-sexual routes, 94.6% knew that healthy-looking people can also get STDs, and 74% knew that STDs can cause infertility.

The difference between the correct answers of the propositions before and after the training was analyzed and presented in Table 2. Accordingly, a statistically significant positive difference was observed in the correct answers given to the questions related to 'protection with vaccination', 'risk of transmission of two sexual diseases together', 'affecting infants and can also be seen in children', 'transmission by skin contact', 'risk of multiple partners', 'causing infertility', 'easy transmission from the toilet bowl', 'adequacy of condom use for protection', 'risk of oral contact', 'risk of shared injector' and 'risk of transmission other than sexual route' after the training. While there was an increase in the number of correct answers given to the question 'Which body fluids can transmit STDs', it was observed that the answers related to 'from whom STD information should be obtained' changed to 'Specialist/Health Personnel' after the training.

Participants' feelings and thoughts about education are given in Table 3. According to this, the participants' 97.7% stated that the training was useful, and 41 (31.3%) stated that they felt confident about protection because they were informed about STDs. The mean total score was  $19.17 \pm 3.05$  before the training and  $22.9 \pm 2.74$  after the training ( $p < 0.001$ ).

## **DISCUSSION AND CONCLUSION**

The impact of sexually transmitted infections on young people is alarming due to their high sex drive, low education, and sexual experience (3). It is of critical importance to determine the level of sexual health knowledge for the sexually active group, to increase STD knowledge, and to design programs that will enable them to acquire safe sexual behaviors (11). Determining the current knowledge levels of young people on sexual health issues will guide the creation of the content and level of these programs. In this context, according to the results of the knowledge level test applied before the training in this study, it was determined that almost all of the participants had partially sufficient basic knowledge about STDs, although they



**Table 1.** Questionnaire Content

|                            |      |                                                                                                                              |
|----------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>STD knowledge</b>       | 1    | Sexually transmitted diseases can also occur in seemingly healthy people                                                     |
|                            | 2    | Someone with a sexually transmitted disease may also have another sexually transmitted disease at the same time              |
|                            | 3    | Sexually transmitted disease is only transmitted through sexual contact                                                      |
|                            | 4    | All sexually transmitted diseases are easily treatable                                                                       |
|                            | 5    | Sexually transmitted diseases can also be seen in children                                                                   |
|                            | 6*   | Write the names of sexually transmitted diseases you know                                                                    |
| <b>Protection</b>          | 7    | People with intact genital organs do not have sexually transmitted diseases                                                  |
|                            | 8    | Birth control pills protect against sexually transmitted diseases                                                            |
|                            | 9    | Sexually transmitted diseases can be prevented by vaccination                                                                |
|                            | 10   | Monogamy is enough to protect against sexually transmitted diseases                                                          |
|                            | 11   | Using a condom during sexual intercourse is sufficient to protect against sexual diseases                                    |
| <b>Transmission routes</b> | 12   | Sexually transmitted diseases can be transmitted through shared syringes                                                     |
|                            | 13   | Door handles and toilet bowls can transmit sexually transmitted diseases                                                     |
|                            | 14   | People infected with sexually transmitted diseases are mostly teenagers or young adults                                      |
|                            | 15   | The risk of contracting a sexually transmitted disease increases in the presence of multiple partners                        |
|                            | 16   | Close skin and mucous membrane contact without sexual contact can cause sexually transmitted diseases                        |
|                            | 17   | STDs can be transmitted by oral contact                                                                                      |
|                            | 18** | Which body fluids transmit sexually transmitted diseases?                                                                    |
| <b>Complication</b>        | 19   | Babies born to mothers with sexually transmitted diseases may have developmental abnormalities and serious illnesses         |
|                            | 20   | STDs can cause infertility                                                                                                   |
| <b>Emotion thought</b>     | 21** | From which source do you think information about sexually transmitted diseases can be obtained more reliably and accurately? |
|                            | 22   | I have received education on STDs before.                                                                                    |
|                            | 23** | Please rate your feelings about learning about sexually transmitted diseases                                                 |
|                            | 24   | The sexually transmitted diseases education I received included information that I would need                                |
|                            | 25** | Please rate your opinion about participating in this education that includes information about sexual contact.               |

\*: Open-ended question, \*\*: Multiple choice question, STD: Sexually Transmitted Diseases

had not received a similar training before. However, it is seen that they have inaccurate and incomplete information about complications, transmission routes and prevention. It is important to raise awareness of young people about the potential complications of STDs across the lifespan, including their impact on infants and children, in order to dispel the notion that the risks of STDs are limited to a single individual. In this study, it is seen that the knowledge level of the participants on the topics of transmission through skin contact, transmission through toilet bowl or shared

syringes, contraceptive pills, vaccination and condom protection, which were asked to evaluate their level of knowledge about the transmission routes of STDs, was not sufficient. These findings support the findings of other studies showing that young people do not have sufficient knowledge about the symptoms, complications, transmission routes, use of common objects, condom use and risk groups of STDs (22-26).

According to the results of this research, 80% of the participants stated that condoms did not provide protection against STDs, while 38% stated that it was



**Table 2.** Comparison of responses before and after education (n=131)

| Questions                                                                                                                | False     | Right      | p       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|---------|
| 1. Sexually transmitted diseases can also occur in seemingly healthy people                                              |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 2 (28,6)  | 5 (71,4)   | 1       |
| Right                                                                                                                    | 6 (4,8)   | 118 (95,2) |         |
| 2. Someone with a sexually transmitted disease may also have another sexually transmitted disease at the same time       |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 2 (8,7)   | 21 (91,3)  | 0,013*  |
| Right                                                                                                                    | 7 (6,5)   | 101 (93,5) |         |
| 3. Sexually transmitted disease is only transmitted through sexual contact                                               |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 9 (16,7)  | 45 (83,3)  | <0,001* |
| Right                                                                                                                    | 11 (14,3) | 66 (85,7)  |         |
| 4. All sexually transmitted diseases are easily treatable                                                                |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 1 (7,1)   | 13 (92,9)  | 0,263   |
| Right                                                                                                                    | 7 (6)     | 110 (94)   |         |
| 5. Sexually transmitted disease can also be seen in children                                                             |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 9 (17)    | 44 (83)    | <0,001* |
| Right                                                                                                                    | 7 (9)     | 71 (91)    |         |
| 7. People with intact genital organs do not have sexually transmitted diseases                                           |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 4 (20)    | 16 (80)    | 0,711   |
| Right                                                                                                                    | 13 (11,7) | 98 (88,3)  |         |
| 8. Birth control pills protect against sexually transmitted diseases                                                     |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 8 (30,8)  | 18 (69,2)  | 0,871   |
| Right                                                                                                                    | 20 (19)   | 85 (81)    |         |
| 9. Sexually transmitted diseases can be prevented by vaccination                                                         |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 26 (32,1) | 55 (67,9)  | <0,001* |
| Right                                                                                                                    | 13 (26)   | 37 (74)    |         |
| 10. Monogamy is enough to protect against sexually transmitted diseases                                                  |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 8 (34,8)  | 15 (65,2)  | 0,307   |
| Right                                                                                                                    | 9 (8,3)   | 99 (91,7)  |         |
| 11. Using a condom during sexual intercourse is sufficient to protect against sexual diseases                            |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 17 (16,2) | 88 (83,8)  | <0,001* |
| Right                                                                                                                    | 7 (26,9)  | 19 (73,1)  |         |
| 12. Sexually transmitted diseases can be transmitted through shared syringes                                             |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 3 (9,1)   | 30 (90,9)  | <0,001* |
| Right                                                                                                                    | 4 (4,1)   | 94 (95,9)  |         |
| 13. Door handles and toilet bowls can transmit sexually transmitted diseases                                             |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 56 (74,7) | 19 (25,3)  | 0,012*  |
| Right                                                                                                                    | 39 (69,6) | 17 (30,4)  |         |
| 14. People infected with sexually transmitted diseases are mostly teenagers or young adults                              |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 9 (19,1)  | 38 (80,9)  | <0,001* |
| Right                                                                                                                    | 7 (8,3)   | 77 (91,7)  |         |
| 15. The risk of contracting a sexually transmitted disease increases in the presence of multiple partners                |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 1 (10)    | 9 (90)     | 0,021*  |
| Right                                                                                                                    | 1 (0,8)   | 120 (99,2) |         |
| 16. Close skin and mucous membrane contact without sexual contact can cause sexually transmitted diseases                |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 8 (13,8)  | 50 (86,2)  | <0,001* |
| Right                                                                                                                    | 9 (12,3)  | 64 (87,7)  |         |
| 17. STDs can be transmitted by oral contact                                                                              |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 7 (15,6)  | 38 (84,4)  | <0,001* |
| Right                                                                                                                    | 5 (5,8)   | 81 (94,2)  |         |
| 19. Babies born to mothers with sexually transmitted diseases may have developmental abnormalities and serious illnesses |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 3 (10,3)  | 26 (89,7)  | <0,001* |
| Right                                                                                                                    | 5 (4,9)   | 97 (95,1)  |         |
| 20. STDs can cause infertility                                                                                           |           |            |         |
| False                                                                                                                    | 6 (17,6)  | 28 (82,4)  | <0,001* |
| Right                                                                                                                    | 6 (6,2)   | 91 (93,8)  |         |

p&lt;0,05, STD: Sexually Transmitted Disease

**Table 3.** Feelings and thoughts about education (n=131)

| Questions                                                                                                                    | f (%)           | f (%)          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| From which source do you think information about sexually transmitted diseases can be obtained more reliably and accurately? | Before Training | After Training |
| Family                                                                                                                       | 11(8.4)         | 5(3.8)         |
| Friends                                                                                                                      | 2(1.5)          | 1(0.8)         |
| Social Media-Internet                                                                                                        | 3(2.3)          | 6(4.5)         |
| Scientific Publications-Books                                                                                                | 12(9.1)         | 9(6.9)         |
| Teacher/Lecturer                                                                                                             | 5(3.8)          | 5(3.8)         |
| Health personnel/ Specialists                                                                                                | 98(74.9)        | 105(80.2)      |
| I have received education on STDs before                                                                                     |                 |                |
| No                                                                                                                           | 125 (95,4)      |                |
| Yes                                                                                                                          | 6 (4,6)         |                |
| Your feelings about learning about sexually transmitted diseases;                                                            |                 |                |
| I didn't feel anything                                                                                                       | 19 (14,5)       |                |
| It made me uncomfortable                                                                                                     | 11 (8,4)        |                |
| I was worried I might get sick.                                                                                              | 9 (6,9)         |                |
| I felt safe in terms of protection because I was informed.                                                                   | 41 (31,3)       |                |
| It created awareness in me                                                                                                   | 51 (38,9)       |                |
| The sexually transmitted diseases education I received included information that I would need.                               |                 |                |
| No                                                                                                                           | 19 (14,5)       |                |
| Yes                                                                                                                          | 112 (85,5)      |                |
| My thoughts about participating in this training, which included information about sexual contact:                           |                 |                |
| It was useful, I was bored                                                                                                   | 35 (26,7)       |                |
| Useful, I am satisfied                                                                                                       | 93 (71)         |                |
| It was useless, I didn't understand                                                                                          | 3 (2,3)         |                |
| It was useless, I realized                                                                                                   | 0               |                |
| Age                                                                                                                          |                 |                |
|                                                                                                                              | 16,24±0,75      |                |

p<0,05, STD: Sexually Transmitted Disease

possible to protect against STDs with vaccination. This may be explained by the fact that the participants did not have sufficient knowledge about the transmission routes of diseases and sexual health. In the literature, the knowledge rates of young people in early adolescence about condom use vary between 12% and 81% (11,23), and the knowledge rates about protection with vaccination vary between 23.4% and 40% (1,27). University students are more knowledgeable about the protective effect of vaccination in the prevention of STDs, but young people need more information about HBV prophylaxis or HPV vaccines screened before marriage (64.2%) (11). In the study conducted by Sieving et al. (2019), it was reported that there was a decrease in condom use among young people; it was

mostly used to protect against pregnancy rather than to protect against STDs, and condoms were not used when oral contraceptives were used. In the educational contents planned for STDs, it should be emphasized that condom use is effective in protection from both pregnancy and STDs (27).

The knowledge levels of the participants included in this study regarding STDs were re-evaluated at the end of the training. The difference between the correct answers of the propositions before and after the training was analyzed and the results are given in Table 2. Accordingly, it is seen that the number of correct answers on the topics of risk of co-infection of two sexual diseases, transmission routes, infants and children, protection with vaccination, disadvantaged groups,

importance of condoms and complications, and thus the total mean score of the questionnaire increased significantly at the end of the training. These results show that the training increased the participants' level of awareness about STDs, thus, the training was effective. These results support the results of similar studies evaluating the effectiveness of sexual health education for high school students (28-32). In the literature, there are studies indicating a decrease in the prevalence of AIDS among adolescents receiving sexual behavior support. Trainings planned for this purpose are designed with various models such as sexual health education, sexual health services, and creating a safe and supportive environment (33,34). In Japan, STD prevention courses for young people aged 15-16 years were included in the high school curriculum based on the assumption that schools are reliable sources of information (10). Peer education and brochure-based expert training were defined as other effective methods. It has been discussed that psychological counselors in schools can also provide education on sexual health (35). Similarly, in Africa, school-based sexual health interventions involving active participation in the prevention of STDs and HIV have been presented as an effective approach (36). In China, it was reported that sexual knowledge and attitudes of adolescents increased following the implementation of an internet-based sexuality education program, and these positive results continued for at least one year after the intervention (37).

Table 3 shows the feelings and thoughts of the participants regarding the training on STDs. Accordingly, 75% of the participants stated that they preferred to receive information on sexual health from health personnel or experts, 85.5% stated that the content of the training was sufficient, and 71% found the training useful. This result is similar to the satisfaction results in the STD education intervention conducted by Zizza et al. (2021) among young people aged 15-24 years (30).

It has been reported that sexual experience in Turkey falls in the 14-17 age group and young people's sources of information on STDs and AIDS transmission include television, newspapers, parents, teachers, books, health experts, the internet and friends (19). However, it is also a fact that the media, especially the internet and television, may cause exposure to sexual stimuli and misinformation. In studies conducted in

women in different countries, transmission of the virus from mother to child, asymptomatic transmission and lack of information about infections such as HPV and HSV have been reported (38,39). Young people tend to be timid about discussing sexuality with their parents. Parents can influence the formation of sexual values and beliefs (40). Providing education on sexual health issues by clinicians facilitates communication between parents and adolescents and prevents early sexual initiation and unprotected sexual intercourse. These trainings also reduce the number of sexual partners and the incidence of STDs. All these positive effects were also reported in a study evaluating the effects of sexual education given in schools (41). It was found that young girls who constituted the sample of this study preferred to receive information about STDs from health professionals such as doctors, nurses and specialists rather than their teachers (27). Factors such as young people's confidence that they will receive accurate information from health professionals, being the people they will receive service from when they get sick, being able to ask questions easily and professionalism may be effective in the emergence of this result.

In conclusion, in this study, in which the effectiveness of STD education given to students in a girls' high school was evaluated, it was determined that the knowledge level of the participants increased after the education. Increasing treatment costs and psychological and pathological damage caused by STDs increase the importance of preventing STDs. In this context, it is recommended that the main topics of sexual health training should not only focus on reproduction, but also include prevention of STDs as much as possible. It is thought that repetition of trainings and intermittent evaluations may increase the effect of knowledge and risk perception into behavior. The establishment of adolescent outpatient clinics in health services may also contribute to the solution. It is thought that the findings obtained from this study will guide the design of school-based education programs.

### **Acknowledgment**

The authors are grateful to the students who agreed to participate in this study. We would like to thank Dr. Kürşad Nuri Baydili for his contribution to the statistical analysis of the research data.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

## REFERENCES

- Rummel M, Clanner-Engelshofen BM, Nellesen T, et al. Evaluation of the knowledge of students concerning sexually transmitted infections in Bavaria/Germany (a cross-sectional study). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(2):169-76.
- World Health Organization (WHO) Sexually transmitted infections (STIs) Date of access: 29.07.2023. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmission-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmission-infections-(stis))
- Cegolon L, Bortolotto M, Bellizzi S, et al. A Survey on Knowledge, Prevention, and Occurrence of Sexually Transmitted Infections among Freshmen from Four Italian Universities. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(2):897.
- Amin A. Addressing gender inequalities to improve the sexual and reproductive health and wellbeing of women living with HIV. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(Suppl 5):20302.
- Shewarega ES, Fentie EA, Asmamaw DB, et al. Sexually transmitted infections related care-seeking behavior and associated factors among reproductive age women in East Africa: a multilevel analysis of demographic and health surveys. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1714.
- Guure C, Dery S, Afagbedzi S, Maya E, da-Costa Vroom FB, Torpey K. Correlates of prevalent HIV infection among adolescents, young adults, and older adult female sex workers in Ghana: Analysis of data from the Ghana biobehavioral survey. *PLoS One.* 2023;18(11):e0292686.
- Kırmızıtoprak E, Şimşek Z. The Effect of Peer-Education on Sexually Transmitted Diseases and Safer Sexual Life Knowledge and Behaviour of Young People. *TAF Prev Med Bull.* 2011;10(4):463-72.
- Demir H, Tasar MA, Ulu K, et al. Levels of Knowledge of Adolescents about Sexually Transmitted Diseases in a Region with Low Socioeconomic Level in Ankara. *Turk J Pediatr.* 2015; 9:32-38.
- Kilinc S. Content Analysis of Theses on Sexual Education in Turkey: KTO Karatay University; 2023.
- Akuiyibo S, Anyanti J, Idogho O, et al. Impact of peer education on sexual health knowledge among adolescents and young persons in two North Western states of Nigeria. *Reprod Health.* 2021;18(1):204.
- Khatirpasha S, Farahani-Nia M, Nikpour S, et al. Puberty health education and female students' self-efficacy. *JCCNC.* 2019;5:231-8.
- Arakawa S. Education for prevention of STIs to young people (2021 version) Standardized slides in youth education for the prevention of sexually transmitted infections-for high school students and for junior high school students. *J Infect Chemother.* 2021;27(10):1375-83.
- Alhasawi A, Grover SB, Sadek A, Ashoor I, Alkhabbaz I, Almasri S. Assessing HIV/AIDS Knowledge, Awareness, and Attitudes among Senior High School Students in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2019;28(5):470-6.
- Citak G. Adolescents and Reproductive Health Problems. I National Women's Health Congress Special Issue: Halic Uni J of Health Sci. 2021;93-100.
- Beji NK, Gizem K, Savaser S. Priority problems of women's health in our country. *Ordu University J Nurs Stud.* 2021;4:105-12.
- Ozkan H, Ust Tasgin ZD, Ejder Apay S. Comparison of the sexual health knowledge level of the students who are educated and uneducated about sexuality. *J Midwifery and Health Sci.* 2020;3:11-21.
- Al-Gburi G, Al-Shakarchi A, Al-Dabagh JD, Lami F. Assessing knowledge, attitudes, and practices toward sexually transmitted infections among Baghdad undergraduate students for research-guided sexual health education. *Front Public Health.* 2023;11:1017300.
- Malli IA, Kabli BA, Alhakami LA. Sexually Transmitted Diseases among Saudi Women: Knowledge and Misconceptions. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(6):4858.
- UNAIDS Global AIDS Update 2022. Erişim Tarihi: 10.06.2024 Available at: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2022-global-aids-update\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2022-global-aids-update_en.pdf).
- Çapık C. Statistical Power analysis and its use in nursing research: basic information. *Anatolian J Nurs Health Sci.* 2014;17(4):268-74.
- Van Gerwen OT, Muzny CA, Marrazzo JM. Sexually transmitted infections and female reproductive health. *Nat Microbiol.* 2022;7(8):1116-26.
- Ozkan OH, Tosun S, Sayın S. What HIV/AIDS Disease Education Changed in Health Vocational High School ID Trainee Students. *ANKEM Derg.* 2021;35(2):33-7.
- Mbugua SM, Karonjo JM. Reproductive health knowledge among college students in Kenya. *BMC Public Health.* 2018;18(1):907.
- Inthavong K, Ha LTH, Anh LTK, Sychareun V. Knowledge of safe sex and sexually transmitted infections

- among high school students, Vientiane Prefecture, Lao PDR. *Glob Health Action*. 2020;13(sup2):1785159.
25. Anwar M, Sulaiman SA, Ahmadi K, Khan TM. Awareness of school students on sexually transmitted infections (STIs) and their sexual behavior: a cross-sectional study conducted in Pulau Pinang, Malaysia. *BMC Public Health*. 2010;10:47.
  26. Bourke A, Boduszek D, Kelleher C, McBride O, Morgan K. Sex education, first sex and sexual health outcomes in adulthood: findings from a nationally representative sexual health survey. *Sex Edu*. 2014;14(3):299-309.
  27. Sieving RE, Gewirtz O'Brien JR, Saftner MA, Argo TA. Sexually Transmitted Diseases Among US Adolescents and Young Adults: Patterns, Clinical Considerations, and Prevention. *Nurs Clin North Am*. 2019;54(2):207-25.
  28. Bukulmez N, Kavlak T, Kılavuz M. Investigation of High School Students Knowledge Levels on Sexually Transmitted Diseases. *FBU-JOHS*. 2023;3(2):175-87.
  29. Visalli G, Cosenza B, Mazzù F, et al. Knowledge of sexually transmitted infections and risky behaviours: a survey among high school and university students. *J Prev Med Hyg*. 2019;60(2):E84-E92.
  30. Mbugua SM, Karonjo JM. Reproductive health knowledge among college students in Kenya. *BMC Public Health*. 2018;18(1):907.
  31. Rohrbach LA, Berglas NF, Jerman P, Angulo-Olaiz E, Chou CP, Constantine NA. A Rights-Based Sexuality Education Curriculum for Adolescents: 1-Year Outcomes From a Cluster-Randomized Trial. *J Adolesc Health*. 2015;57(4):399-406.
  32. Kendall AD, Young CB, Bray BC, Emerson EM, Freels S, Donenberg GR. Changes in externalizing and internalizing symptoms among African American female adolescents over 1 year following a mother-daughter sexual health intervention. *J Consult Clin Psychol*. 2020;88(6):495-503.
  33. Goldfarb ES, Lieberman LD. Three Decades of Research: The Case for Comprehensive Sex Education. *J Adolesc Health*. 2021;68(1):13-27.
  34. Börekçi G, Uysal DA, Özel A et al. Using Peer-based Education to Increase the Knowledge Level of Vocational High Students About Sexually Transmitted Diseases. *Istanbul Med J*. 2020;21(4):266-74.
  35. Gonul K, Aciksoz S, Arslan H. Evaluation of the Effectiveness of Two Training Methods to Increase the Knowledge Levels of Nursing Students on Sexually Transmitted Diseases. *TJFMPC*. 2021;15(1):33-41.
  36. Paul-Ebhohimhen VA, Poobalan A, van Teijlingen ER. A systematic review of school-based sexual health interventions to prevent STI/HIV in sub-Saharan Africa. *BMC Public Health*. 2008;8:4.
  37. Hu Z, Fu Y, Wang X, et al. Effects of Sexuality Education on Sexual Knowledge, Sexual Attitudes, and Sexual Behaviors of Youths in China: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *J Adolesc Health*. 2023;72(4):607-15.
  38. Efendi F, Pratama ER, Hadisuyatmana S, Indarwati R, Lindayani L, Bushy A. HIV-related knowledge level among Indonesian women between 15 years and 49 years of age. *Afr Health Sci*. 2020;20(1):83-90.
  39. Andersson-Ellström A, Milsom I. Knowledge about the prevention of sexually transmitted diseases: a longitudinal study of young women from 16-23 years of age. *Sex Transm Infect*. 2002;78(5):339-41.
  40. Grossman JM, Richer A, Charmaraman L, Ceder I, Erkut S. Youth Perspectives on Sexuality Communication With Parents and Extended Family. *Fam Relat*. 2018;67(3):368-80.
  41. Santa Maria D, Markham C, Bluethmann S, Mullen PD. Parent-based adolescent sexual health interventions and effect on communication outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Perspect Sex Reprod Health*. 2015;47(1):37-50.

# LuminaURO: A comprehensive Artificial Intelligence Driven Assistant for enhancing urological diagnostics and patient care

LuminaURO: Ürolojik tanı ve hasta bakımını geliştirmek için kapsamlı bir Yapay Zeka Destekli Asistan

## Abstract

**Aim:** This study aims to develop and validate LuminaURO, a Retrieval-Augmented Generation (RAG)-based AI Assistant specifically designed for urological healthcare, addressing the limitations of conventional Large Language Models (LLMs) in healthcare applications.

**Methods:** We developed LuminaURO using a specialized repository of urological documents and implemented a novel pooling methodology to search multilingual documents and aggregate information for response generation. The system was evaluated using multiple similarity algorithms (OESM, Spacy, T5, and BERTScore) and expert assessment by urologists (n=3).

**Results:** LuminaURO generates responses within 8-15 seconds from multilingual documents and enhances user interaction by providing two contextually relevant follow-up questions per query. The architecture demonstrates significant improvements in search latency, memory requirements, and similarity metrics compared to state-of-the-art approaches. Validation shows similarity scores of 0.6756, 0.7206, 0.9296, 0.9223, and 0.9183 for English responses, and 0.6686, 0.7166, 0.8119, 0.9220, 0.9315, and 0.9086 for Turkish responses. Expert evaluation by urologists revealed similarity scores of 0.9444 and 0.9408 for English and Turkish responses, respectively.

**Conclusion:** LuminaURO successfully addresses the limitations of conventional LLM implementations in healthcare by utilizing specialized urological documents and our innovative pooling methodology for multi-language document processing. The high similarity scores across multiple evaluation metrics and strong expert validation confirm the system's effectiveness in providing accurate and relevant urological information. Future research will focus on expanding this approach to other medical specialties, with the ultimate goal of developing LuminaHealth, a comprehensive healthcare assistant covering all medical domains.

**Keywords:** Artificial intelligence; decision support systems; natural language processing; medical informatics; urology

## Öz

**Amaç:** Bu çalışma, ürolojik sağlık hizmetleri için özel olarak tasarlanmış, Erişim-Güçlendirilmiş Üretim (RAG) tabanlı bir yapay zeka asistanı olan LuminaURO'yu geliştirmeyi ve doğrulamayı amaçlamaktadır. Bu sistem, sağlık uygulamalarında geleneksel Büyük Dil Modellerinin (LLM) sınırlamalarını ele almaktadır.

**Yöntemler:** LuminaURO'yu ürolojik dokümanların özel bir deposunu kullanarak geliştirdik ve çok dilli dokümanları aramak ve yanıt üretimi için bilgileri toplamak amacıyla yenilikçi bir havuzlama metodolojisi uyguladık. Sistem, çoklu benzerlik algoritmaları (OESM, Spacy, T5 ve BERTScore) ve ürologlar tarafından uzman değerlendirmesi (n=3) kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** LuminaURO, çok dilli dokümanlardan 8-15 saniye içinde yanıtlar üretmekte ve her sorgu için bağlamsal olarak ilgili iki takip sorusu sunarak kullanıcı etkileşimini geliştirmektedir. Mimari, son teknoloji yaklaşımlara kıyasla arama gecikmesi, bellek gereksinimleri ve benzerlik metrikleri açısından önemli iyileştirmeler göstermektedir. Doğrulama, İngilizce yanıtlar için 0,6756, 0,7206, 0,9296, 0,9223 ve 0,9183, Türkçe yanıtlar için ise 0,6686, 0,7166, 0,8119, 0,9220, 0,9315 ve 0,9086 benzerlik puanları göstermektedir. Ürologlar tarafından yapılan uzman değerlendirme, sırasıyla İngilizce ve Türkçe yanıtlar için 0,9444 ve 0,9408 benzerlik puanları ortaya koymuştur.

**Sonuç:** LuminaURO, özel ürolojik dokümanları ve çok dilli doküman işleme için yenilikçi havuzlama metodolojimizi kullanarak sağlık hizmetlerinde geleneksel LLM uygulamalarının sınırlamalarını başarıyla ele almaktadır. Çoklu değerlendirme metriklerinde elde edilen yüksek benzerlik puanları ve güçlü uzman doğrulaması, sistemin doğru ve ilgili ürolojik bilgileri sağlama konusundaki etkinliğini teyit etmektedir. Gelecekteki araştırmalar, bu yaklaşımı diğer tıbbi uzmanlık alanlarına genişletmeye odaklanacak ve nihai hedef olarak tüm tıbbi alanları kapsayan kapsamlı bir sağlık asistanı olan LuminaHealth'i geliştirmek olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Doğal dil işleme; karar destek sistemleri; tıbbi bilişim; üroloji; yapay zeka

Tuncay Soylu<sup>1</sup>, İbrahim Topcu<sup>2</sup>, Muhammet İhsan Karaman<sup>3</sup>, Esra Melis Tuzcu<sup>4</sup>, Abdullah Harun Kinik<sup>5</sup>, Mustafa Sacit Guneren<sup>6</sup>, Zeynep Salman<sup>7</sup>, Perihan Demir<sup>7</sup>, Beyzanur Kac<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Department of Occupational Health and Safety Program, University of Health Sciences

<sup>2</sup> Department of History of Medicine and Ethics, University of Health Sciences

<sup>3</sup> Department of Medical Ethics and History of Medicine, İstanbul Health and Technology University

<sup>4</sup> Faculty of Engineering and Natural Sciences, Division of Biomedical Engineering, Işık University

<sup>5</sup> Department of Urology, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital

<sup>6</sup> Department of Urology, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital

<sup>7</sup> Department of Medical History and Ethics, Hamidiye Health Sciences Institute, Health Sciences University

Received/Geliş : 07.03.2025

Accepted/Kabul: 28.04.2025

DOI: 10.21673/anadoluklin.1653335

Corresponding author/Yazışma yazarı

Tuncay Soylu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İş Sağlığı ve Güvenliği Programı, İstanbul, Türkiye  
E-mail: tuncay.soylu@sbu.edu.tr

## ORCID

Tuncay Soylu: 0000-0001-7595-8879  
İbrahim Topcu: 0000-0001-7685-8597  
M. İhsan Karaman: 0000-0001-5700-0835  
Esra Melis Tuzcu: 0009-0003-2194-1563  
Abdullah Harun Kinik: 0000-0001-8121-1480  
Mustafa Sacit Guneren: 0009-0000-2411-1096  
Zeynep Salman: 0000-0002-9864-3156  
Perihan Demir: 0000-0002-0490-8353  
Beyzanur Kac: 0000-0002-7461-1942



## INTRODUCTION

Artificial Intelligence (AI) comprises computational systems that simulate cognitive functions and execute tasks. These systems replicate human intelligence through learning, reasoning, perception, and language processing. Machine Learning (ML) and Deep Learning (DL) are sub-disciplines of AI, representing their most effective forms (1). ML enables systems to learn from data with statistical techniques and algorithms to develop models (1). DL, a subset of ML, uses multi-layered artificial neural networks (ANN) inspired by biological neural architecture (1). This approach is successful in pattern recognition and feature extraction with large datasets (2). DL algorithms advance fields including image recognition speech processing and natural language processing (3-5). Natural language processing (NLP), a subfield of DL, focuses on understanding and generating human language (5,6). This discipline exists at the intersection of linguistics, computer science, and cognitive psychology. NLP applications include text classification translation and question-answering systems (7-10). The Transformer architecture marks a milestone in NLP evolution (6). This advancement enabled large language models (LLMs) improving language processing (5).

LLMs are complex ANN models trained on extensive text corpora with billions of parameters (11,12). The Generative Pretrained Transformer (GPT) series demonstrates capabilities in contextual understanding language generation and language tasks with human-like performance. These models perform high-level generalization and have applications across diverse fields (13-16). LLMs present limitations and ethical concerns (17-21). LLM projects require substantial computational resources can show biases and can generate incorrect information or “hallucinations” (22-24). Researchers must remain vigilant about these issues (25). LLMs are increasingly used in AI assistants chatbots ,translation and content generation (26-29). Examples include ChatGPT by OpenAI Google’s Gemini (31), Meta’s Llama (32), and Claude by Anthropic (30-33). While these are general-purpose LLMs, domain-specific models are developed from these frameworks.

AI is increasingly prevalent in healthcare (34). AI models efficiently execute repetitive tasks, minimize

human errors, and operate without fatigue-related limitations (35,36). Growing patient populations and healthcare professional shortages accelerate AI adoption (34). AI applications are increasingly used in research for diseases like cancer where treatment protocols are still developing (35). AI applications in healthcare address unresolved problems while saving time and costs (34). The rise in digital healthcare data has motivated further research in this area (36).

Patients and families lack access to reliable medical resources for their healthcare questions (37). This need is critical after hospital discharge or when doctor communication is limited. There is a growing demand for systems that can address ongoing healthcare questions (38). These systems help patients and families make informed health decisions and manage treatments effectively. Patients and families often seek health solutions online (37). GPT-based AI models like ChatGPT, Claude, and Gemini are increasingly used for health questions (38). However, these platforms often provide medically unreliable responses without proper oversight (38), potentially confusing patients. Overcoming these challenges necessitates the development of domain-specific solutions (39). Retrieval-Augmented Generation (RAG) applications with LLMs have emerged as a solution for specialized healthcare responses (40).

This paper introduces LuminaURO, an AI-powered urology health assistant developed to provide specialized medical responses. LuminaURO generates personalized and medically validated responses by integrating LLM and RAG technologies.

This paper reveals the following major contributions:

- LuminaURO: RAG-based Urology Assistant: This study presents LuminaURO, an AI system for urology using the RAG framework with curated medical datasets. The system features a document pooling methodology that processes multilingual medical documents, enhancing response accuracy while maintaining medical context (Section 3, 3.4).
- Multilingual Retrieval Architecture: The implementation uses FAISS technology for rapid similarity searches across multilingual documents, generating responses within 8-15 seconds. The sys-

tem supports English and Turkish interfaces, with capacity for language expansion. It maintains high accuracy through integrated results from original and translated queries (Section 3.4).

- **Comprehensive Validation Framework:** The assistant's performance is validated through computational metrics (OESM, SpaCy, T5, BERTScore) and expert evaluation by urologists, achieving over 90% similarity scores across languages for clinical reliability (Section 4).
- **Interactive Query Enhancement:** Through LangChain PromptTemplate integration, the assistant generates two domain-specific follow-up questions per user query for user engagement in urological discussions (Section 3.5).

LuminaURO introduces an innovative AI solution that enhances patient care, clinical decision-making, and medical education in urology (18). The web-based interface provides broader public access and improved clinical testability. This study provides insights into AI applications in healthcare, offering a foundation for future research. The system improves patient outcomes, healthcare efficiency, and access to medical knowledge in urology. The system educates patients and their relatives about urological conditions and treatment options. This approach leads to informed decision-making and increased confidence in treatment. This assistant advances AI applications in medicine, enabling more personalized patient care.

## BACKGROUND

AI and LLM systems have fostered significant advancements across a broad spectrum of the healthcare sector, including clinical decision support systems, patient education, medical research, diagnosis, and patient management. In this section, we will comprehensively examine these technological developments in healthcare by systematically categorizing studies from the literature, emphasizing specific metrics and key features.

### *Development of healthcare-specific LLMs*

The complexity and specialized language of medical texts emphasize the critical need for healthcare-specific LLMs. Peng et al. developed GatorTronGPT, archi-

tected on GPT-3 and trained with 277 billion clinical and general English corpus (41). Physician-conducted Turing evaluations demonstrated clinical parity between GatorTronGPT generated and authentic medical documentation. Lee et al. developed BioBERT pre-training the BERT model on biomedical texts, which led to improvements of 0.62%, 2.80%, and 12.24% in tasks such as Named Entity Recognition (NER), Relation Extraction (RE), and Question Answering (QA) tasks, respectively (39).

In another study, an Otolaryngology-specific LLM, ChatENT, was developed by Long et al. which outperformed ChatGPT-4.0 on Canadian and U.S. ENT board examination questions by improving answer consistency and reducing hallucinations (42). Therefore, greater accuracy and proficiency were achieved. Luo et al. adopted a similar approach with ChatZOC, a Chinese ophthalmology-specific model, and compared it with 10 different LLMs, including GPT-4 (43). ChatZOC demonstrated performance comparable to GPT-4 regarding human ranking scores, alignment with scientific consensus, and reduced error rates. Zheng et al. Introduced MOPH, another Chinese ophthalmology specific LLM, which matched the clinical proficiency of ophthalmology residents, achieving an average exam score of 64.7% and 81.1% accuracy in clinical case diagnoses (44). Li et al. Introduced ChatDoctor, a LLaMA-based medical chatbot fine-tuned on patient-doctor dialogues, demonstrating superior BERTScore metrics compared to ChatGPT in delivering clinical information (45).

### *LLMs in clinical diagnosis and decision support*

The effectiveness of LLMs in clinical diagnosis and decision support has been rigorously explored in numerous studies. Huang et al. Demonstrated GPT-4's superior performance in ophthalmological diagnostics, surpassing experts in glaucoma identification (506.2 vs 403.4,  $p < 0.001$ ) and achieving parity or superiority in retinal pathology assessment (235.3 vs 216.1,  $p = 0.17$ ) (46). This rigorous evaluation, employing a decadic Likert scale, elucidated GPT-4's significant potential in specialized medical diagnostics. Haider et al. Demonstrated that the Gemini model significantly outperformed ChatGPT-4 in breast disease classifica-

tion, achieving an overall accuracy of 98%, compared to ChatGPT-4's 71% (47). Notably, the Gemini model excelled in the Fischer Grade, Kajava, and Regnault classifications. Similarly, Kim et al. Reported that LLMs reached a diagnostic accuracy of 96.1% in identifying obsessive-compulsive disorder (OCD), with ChatGPT-4 accurately diagnosing all cases (48).

Upadhyaya et al. Implemented a Gemini-based LLM for diagnosing moderate/severe amblyopia, mild cases, and nystagmus identification, achieving accuracy of 83%, 81%, and 85%, respectively (49). Dou et al. Evaluated ShennongGPT against GPT-4, BentsaoGPT, HuatuoGPT, ChatGLM, and NewBing in drug guidance, achieving superior efficacy with 97 points in expert evaluations (50). Furthermore, Chang and Chang Introduced SocraHealth, which integrates models such as GPT-4 and Bard to reduce diagnostic errors, leading to more precise clinical assessments (51).

Ge et al. Engineered LiVersa, a RAG-based liver specific LLM integrating AASLD guidelines, demonstrating superior performance in clinical decision support for hepatitis B management and hepatocellular carcinoma screening (52). Mukherjee et al. Demonstrated that the privacy-preserving Vicuna-13B model achieved moderate agreement with annotators in labeling radiology reports (median  $k = 0.52-0.64$ ), matching human performance in 9 out of 11 findings (53). Kresevic et al. Implemented a GPT-4 Turbo framework, achieving 99% accuracy in clinical guideline processing, optimizing decision-making protocols for chronic Hepatitis C management (54).

### **LLMs for patient education and communication**

The effectiveness of LLMs in patient education and communication has also been investigated.

Kozaily et al. Observed that ChatGPT achieved 90% appropriateness and 93% consistency when addressing heart failure-related questions, surpassing Bard, which reached 77% appropriateness (55). Evaluations by two heart failure specialists revealed concordance rates of 83% for ChatGPT and 67% for Bard. Bernstein et al. Reported that ChatGPT's responses in ophthalmology showed no statistically significant difference from human responses concerning incorrect content, potential harm, and alignment with medi-

cal consensus (56). Yalamanchili et al. Demonstrated LLMs surpassed expert responses in radiation oncology care, achieving accuracy of 94%, 77%, and 91% for accuracy, completeness, and conciseness, respectively, though noting elevated readability levels exceeding middle school comprehension (57). Warren et al. Demonstrated that use of prompts with LLMs significantly enhanced the quality of responses for patient education on Peyronie's disease, raising them from medium to high quality, although only 42.5% of the cited sources were accurate (58).

### **Challenges and ethical considerations in healthcare LLMs**

Healthcare LLMs face substantial constraints that impede their widespread clinical adoption. These limitations encompass contextual understanding deficiencies, interpretability challenges, and multifaceted ethical considerations, necessitating rigorous multidisciplinary collaboration. Benary et al.'s empirical analysis demonstrates their current insufficiency for routine clinical implementation, particularly in personalized oncology, where performance metrics remain sub-optimal (17). Eckrich et al.'s investigation in urology applications revealed significantly inferior medical appropriateness compared to expert assessments, with concerning misinformation rates ranging from 2.8% to 18.9% (18). Lu et al.'s research highlighted these systems' propensity to generate unverified information termed "hallucinations" and produce biased outcomes due to inherent training data limitations (19). Nerella et al.'s work identified further critical challenges, including substantial computational overhead and complex ethical implications while Alonso et al.'s findings revealed notable performance degradation in non-English medical contexts (20, 21).

### **Future directions and conclusion**

Research demonstrates significant potential in the development and application of LLMs in healthcare. Substantial progress has been made in creating domain-specific models, achieving high performance in clinical tasks, and advancing patient education. Nevertheless, ethical concerns, misinformation risks, and interpretability issues must be addressed, necessitating further research. Future studies should focus on en-

hancing the reliability of these models and facilitating their integration into clinical practice. Our study, introducing LuminaURO as a specialized AI-Powered Urology Assistant, represents a significant step toward addressing these challenges while providing dependable, domain-specific healthcare information.

## LUMINAURO: AI-POWERED UROLOGY HEALTH ASSISTANT

In this paper, present a succinct overview of LuminaURO, an AI-Powered Urology Assistant engineered to address urological concerns of patients and their families. The called “LuminaURO” derives from the Latin “Lumina”, denoting “illumination” or “enlightenment”, aptly encapsulating its function within urology.

LuminaURO embodies a sophisticated synthesis of advanced NLP and ML algorithms, meticulously calibrated for urological applications. The assistant’s knowledge repository is predicated upon a comprehensive urology corpus, assiduously curated by eminent specialists in the field. It employs a state-of-the-art vectorization methodology, leveraging cutting-edge embedding techniques to process and operationalize this specialized knowledge with unprecedented efficacy.

The assistant’s architectural framework is constructed upon an OpenAI-developed LLM, augmented through the implementation of Retrieval-Augmented Generation (RAG) methodology. This sophisticated approach facilitates efficient information retrieval and the generation of contextually pertinent responses.

A publicly accessible web-based LuminaURO Application has been developed, featuring a user-centric interface that enables straightforward submission of patient queries. The application’s sophisticated processing mechanism evaluates user inquiries comprehensively, generating personalized and medically accurate responses. Through this integrated approach, an avant-garde position in urology is established. Conventional question-answering boundaries are surpassed, whereby significant improvements in patient care quality and accessibility to specialized urological information are enabled. A substantial advancement in patient-centered healthcare technology is represented through the delivery of tailored, evidence-based re-

sponses, effectively bridging the gap between complex medical knowledge and patient comprehension in urology. The developmental process encompasses several critical phases, each contributing to the system’s robust functionality and clinical relevance, ensuring efficacy and reliability in providing valuable urological insights to users.

## Dataset data preprocessing and cleansing

This section details the methodology encompassed within step 1 in Figure 1. In the development of LuminaURO, a dataset comprising publicly accessible documents, predominantly books published in urology, was utilized. The dataset compilation process involved a comprehensive literature review conducted by three urology specialists, who identified seminal source documents fundamental to the dataset. These documents underwent a rigorous evaluation process to assess their congruence with the study’s objectives. During this assessment, meticulous attention was paid to ensuring that the documents were mutually supportive and collectively encompassed the entire urology. Furthermore, redundant documents and topic headings were systematically eliminated from the corpus to enhance its coherence and efficiency.

The dataset architecture was methodically designed to encompass the complete spectrum of urological practice, from core principles to advanced subspecialties. This comprehensive framework incorporates critical domains including pediatric urology, female urology, and neuro-urology, alongside prevalent urological conditions such as urinary incontinence and urolithiasis. The inclusion of male and female sexual health, coupled with contemporary advances in uro-oncology, enhances the dataset’s clinical relevance and modern applicability. This extensive corpus addresses the urological pathologies across diverse demographic cohorts, from pediatric to geriatric populations. The dataset has been rigorously curated to include emergent urological conditions and state-of-the-art clinical practices, ensuring coverage of the discipline. This systematic approach synthesizes cutting-edge therapeutic modalities and current clinical knowledge, while simultaneously illuminating future research trajectories. The dataset comprises twelve meticulously selected source documents, constituting eight in Turkish and

**Table 1.** The semantic similarity values

|                     |       | Hypothesis sentences |       |       |       |       | Max similarity |
|---------------------|-------|----------------------|-------|-------|-------|-------|----------------|
|                     |       | $H_1$                | $H_2$ | $H_3$ | $H_4$ | $H_5$ |                |
| Reference sentences | $R_1$ | 59.80                | 59.99 | 84.28 | 74.69 | 65.82 | 84.28          |
|                     | $R_2$ | 86.51                | 92.21 | 74.11 | 80.89 | 91.03 | 92.21          |
|                     | $R_3$ | 64.98                | 66.94 | 59.98 | 61.86 | 73.98 | 73.98          |
|                     | $R_4$ | 87.41                | 85.14 | 79.90 | 84.76 | 91.24 | 91.24          |
| Overall similarity  |       |                      |       |       |       |       | 85.43          |

R: Reference, H: Hypothesis

**Table 2.** Evaluation and comparison of similarity scores between algorithms and expert assessments

| Qs   | OESM-Sent. |        | OESM-Par. |        | Spacy  |        | T5     |        | BERT-Sent. |        | BERT-Par. |        | Urologist |        |
|------|------------|--------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|
|      | EN         | TR     | EN        | TR     | EN     | TR     | EN     | TR     | EN         | TR     | EN        | TR     | EN        | TR     |
| Q1   | 0.6770     | 0.6679 | 0.7154    | 0.7241 | 0.9458 | 0.8355 | 0.9696 | 0.9477 | 0.9249     | 0.9236 | 0.9262    | 0.8826 | 0.9767    | 0.9500 |
| Q2   | 0.7880     | 0.7317 | 0.7528    | 0.7087 | 0.9590 | 0.8073 | 0.9086 | 0.9466 | 0.9457     | 0.9217 | 0.9210    | 0.9310 | 0.9833    | 0.9933 |
| Q3   | 0.6600     | 0.6915 | 0.7251    | 0.6560 | 0.9312 | 0.8264 | 0.9363 | 0.9556 | 0.9327     | 0.9452 | 0.9447    | 0.8810 | 0.9300    | 0.9033 |
| Q4   | 0.6380     | 0.6128 | 0.6779    | 0.7000 | 0.9499 | 0.8295 | 0.9653 | 0.9413 | 0.9571     | 0.9235 | 0.9237    | 0.8895 | 0.9300    | 0.9333 |
| Q5   | 0.6480     | 0.6695 | 0.6933    | 0.7421 | 0.9488 | 0.7709 | 0.9242 | 0.9078 | 0.8937     | 0.9604 | 0.9532    | 0.8904 | 0.9333    | 0.9667 |
| Q6   | 0.6730     | 0.6787 | 0.6886    | 0.7262 | 0.9331 | 0.8353 | 0.9787 | 0.9444 | 0.9211     | 0.9346 | 0.9526    | 0.8545 | 0.9633    | 0.9000 |
| Q7   | 0.7410     | 0.6874 | 0.7497    | 0.6747 | 0.9371 | 0.7628 | 0.9364 | 0.8868 | 0.9169     | 0.8897 | 0.8760    | 0.9076 | 0.9267    | 0.9733 |
| Q8   | 0.7020     | 0.6267 | 0.6502    | 0.7207 | 0.9129 | 0.8151 | 0.9463 | 0.9023 | 0.9038     | 0.9106 | 0.9007    | 0.8774 | 0.9467    | 0.9633 |
| Q9   | 0.6510     | 0.6763 | 0.5382    | 0.5577 | 0.9110 | 0.7738 | 0.9843 | 0.9284 | 0.9273     | 0.9579 | 0.9775    | 0.8898 | 0.9467    | 0.9633 |
| Q10  | 0.6830     | 0.6625 | 0.7375    | 0.6188 | 0.9466 | 0.7870 | 0.9699 | 0.9562 | 0.8973     | 0.9576 | 0.9295    | 0.9159 | 1.0000    | 1.0000 |
| Q11  | 0.7060     | 0.6573 | 0.7543    | 0.7708 | 0.9316 | 0.8028 | 0.9015 | 0.9014 | 0.8994     | 0.9628 | 0.9095    | 0.9192 | 0.9800    | 0.9700 |
| Q12  | 0.6650     | 0.7173 | 0.8186    | 0.8110 | 0.9305 | 0.8168 | 0.8968 | 0.9169 | 0.9730     | 0.9586 | 0.8764    | 0.9168 | 0.9667    | 0.9000 |
| Q13  | 0.7010     | 0.6588 | 0.7244    | 0.7054 | 0.8780 | 0.8204 | 0.9740 | 0.9318 | 0.9066     | 0.8780 | 0.9723    | 0.8952 | 0.9833    | 0.9833 |
| Q14  | 0.6520     | 0.6579 | 0.7320    | 0.7148 | 0.9600 | 0.7858 | 0.8615 | 0.9375 | 0.9290     | 0.9402 | 0.9253    | 0.8721 | 0.9667    | 0.9333 |
| Q15  | 0.6840     | 0.6704 | 0.6416    | 0.6976 | 0.9165 | 0.8527 | 0.9131 | 0.8850 | 0.9648     | 0.9251 | 0.9358    | 0.9183 | 0.9833    | 0.9867 |
| Q16  | 0.6350     | 0.6160 | 0.7295    | 0.6856 | 0.9344 | 0.8022 | 0.8535 | 0.9172 | 0.9690     | 0.9125 | 0.8587    | 0.8668 | 0.9300    | 0.7667 |
| Q17  | 0.6470     | 0.6562 | 0.7956    | 0.7770 | 0.9429 | 0.8076 | 0.8628 | 0.9186 | 0.9694     | 0.9107 | 0.9263    | 0.9294 | 0.9767    | 0.9633 |
| Q18  | 0.6820     | 0.6523 | 0.8103    | 0.8528 | 0.9115 | 0.8024 | 0.8974 | 0.8813 | 0.9252     | 0.9185 | 0.9269    | 0.9121 | 0.9833    | 0.9833 |
| Q19  | 0.6760     | 0.6804 | 0.7381    | 0.7332 | 0.9098 | 0.8163 | 0.9094 | 0.9727 | 0.9661     | 0.9604 | 0.8924    | 0.9034 | 0.9367    | 0.8700 |
| Q20  | 0.6730     | 0.6825 | 0.6822    | 0.7063 | 0.9240 | 0.7959 | 0.9230 | 0.9809 | 0.8869     | 0.9679 | 0.8810    | 0.9153 | 0.8933    | 0.8667 |
| Q21  | 0.6940     | 0.6961 | 0.8042    | 0.7319 | 0.9251 | 0.8395 | 0.9589 | 0.9121 | 0.9559     | 0.9197 | 0.9286    | 0.9127 | 0.9667    | 0.9567 |
| Q22  | 0.6730     | 0.6893 | 0.8598    | 0.8073 | 0.9234 | 0.8063 | 0.9057 | 0.9665 | 0.9213     | 0.8868 | 0.9216    | 0.9794 | 0.9667    | 0.9933 |
| Q23  | 0.6620     | 0.6301 | 0.6027    | 0.5760 | 0.9393 | 0.8390 | 0.9107 | 0.8860 | 0.9686     | 0.9696 | 0.9324    | 0.9537 | 0.9267    | 0.8667 |
| Q24  | 0.6640     | 0.6451 | 0.7474    | 0.7870 | 0.9126 | 0.8223 | 0.8866 | 0.8856 | 0.9501     | 0.9620 | 0.9138    | 0.9116 | 0.9567    | 0.9033 |
| Q25  | 0.6110     | 0.6439 | 0.6578    | 0.7237 | 0.9248 | 0.8243 | 0.9581 | 0.9189 | 0.9444     | 0.9134 | 0.9095    | 0.9115 | 0.9267    | 0.9133 |
| Q26  | 0.6300     | 0.6578 | 0.7475    | 0.6834 | 0.9299 | 0.8347 | 0.8807 | 0.8883 | 0.9257     | 0.9624 | 0.9249    | 0.9669 | 0.9167    | 0.9333 |
| Q27  | 0.6510     | 0.6516 | 0.6183    | 0.6754 | 0.9373 | 0.8143 | 0.8706 | 0.8835 | 0.9163     | 0.8790 | 0.8886    | 0.8574 | 0.7700    | 0.9500 |
| Q28  | 0.7110     | 0.7091 | 0.7154    | 0.7872 | 0.9257 | 0.8211 | 0.9234 | 0.8872 | 0.9645     | 0.9082 | 0.9667    | 0.9164 | 0.9167    | 0.9700 |
| Q29  | 0.7120     | 0.7033 | 0.6835    | 0.6813 | 0.9376 | 0.7788 | 0.9388 | 0.9682 | 0.9357     | 0.9165 | 0.8831    | 0.9338 | 0.8833    | 0.9833 |
| Q30  | 0.6790     | 0.6790 | 0.8252    | 0.7616 | 0.9173 | 0.8291 | 0.9233 | 0.9025 | 0.9675     | 0.9686 | 0.8700    | 0.9470 | 0.9667    | 0.9833 |
| Avg. | 67.56%     | 66.86% | 72.06%    | 71.66% | 92.96% | 81.19% | 92.23% | 92.20% | 93.53%     | 93.15% | 91.83%    | 90.86% | 94.44%    | 94.08% |

\*Q: Question, Avg: Average, EN: English, TR: Turkish, Sent: Sentences, Par: Paragraph

OESM (OpenAI Embedding Similarity, BERT (Bidirectional Encoder Representations from Transformers) Methodology)



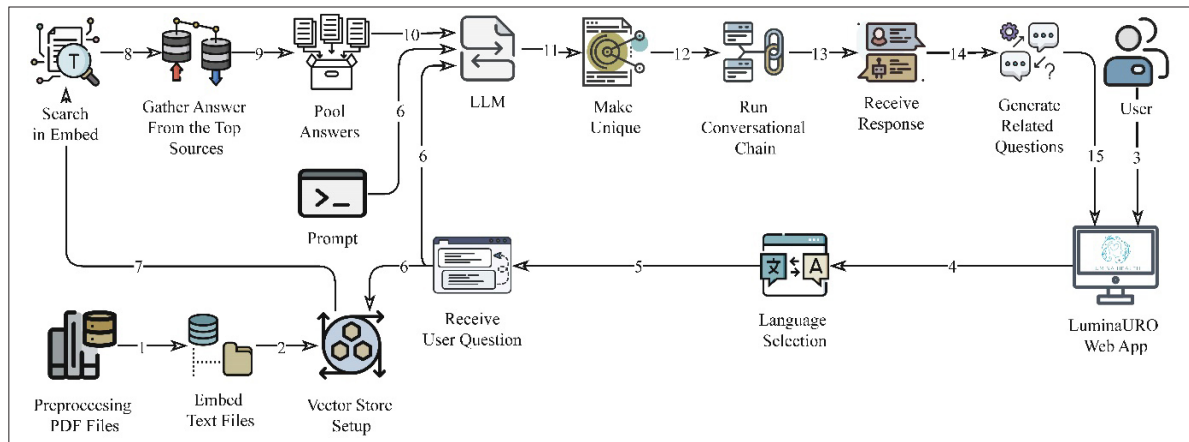


Figure 1. LLM: Large language model

four in English, thereby establishing a robust bilingual foundation.

Subsequent to the initial selection process, all documents in the dataset underwent a comprehensive preprocessing procedure. This phase involved the careful removal of extraneous elements, images, pagination, redundant sections, and header and footer information from the source materials. The refined documents were then converted to plain text format, with each document preserved under its respective nomenclature. The entire preprocessing workflow was executed through a custom-written Python script. Furthermore, to ensure the highest standards of data fidelity, each generated document was subjected to individual scrutiny and verification.

### Embedding

The processes described herein are schematically represented between steps 2 and 3 in Figure 1. Following the preprocessing phase, the resultant dataset was transformed into vectorial representations utilizing OpenAI's Embeddings API (59). The 'text-embedding-3-small' model was selected for this process, predicated on a rigorous evaluation of performance metrics, efficiency parameters, and cost-effectiveness criteria. The vector generation process was executed via the LangChain library ensuring consistency and efficacy throughout the procedure (60).

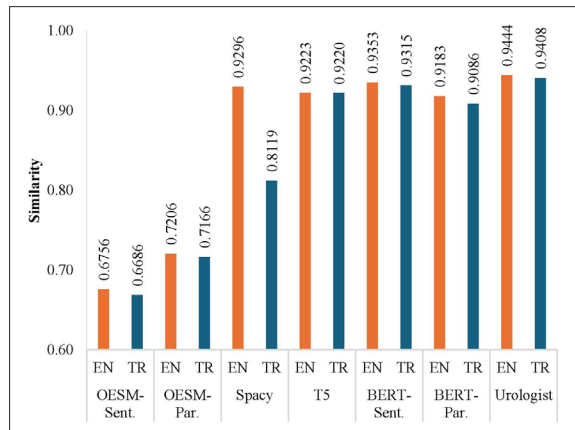
The embedding process generated high-dimensional vectorial representations, subsequently preserved in a pickle-formatted database architecture

to optimize accessibility and indexing efficiency. The database infrastructure was further enhanced through the implementation of FAISS (Facebook AI Similarity Search) library representing a cutting-edge solution for similarity search operations and dense vector clustering (61). This sophisticated indexing framework establishes an optimized architecture for executing similarity searches and vector-based queries, substantially augmenting the assistant's capacity for rapid and precise information retrieval. Through this methodological approach, both computational efficiency and retrieval accuracy are significantly enhanced.

The implementation of advanced embedding techniques and sophisticated indexing methodologies represents a crucial step in preparing the dataset for integration into the LuminaURO system. Complex urological query processing is enhanced through this approach, whereby improvements in response time and accuracy are attained. Through the combination of OpenAI's cutting-edge embedding model and FAISS's efficient indexing capabilities, significant advancements in AI-powered medical assistance tools are achieved, particularly in specialized urology. This technical framework establishes the foundation for future enhancements and system scalability. As urology evolves and novel information emerges, the infrastructure facilitates seamless integration of additional data, ensuring the assistant remains a current and comprehensive resource for urological information.

In the document segmentation process, the optimal chunk\_size for the text\_splitter was ascertained to





**Figure 2.** OESM (OpenAI embedding similarity methodology)  
T5 (Text-to-text transfer transformer),  
BERT (Bidirectional encoder representations from  
transformers)  
EN: English, TR: Turkish, Sent: Sentence, Par: Paragraph

be 4000 characters through extensive experimentation with values ranging from 1000 to 8000 characters. Maintain semantic integrity while enabling effective vector representation. For the embedding process, batch\_size = 10 was selected. These parameters were meticulously calibrated to optimize the equilibrium between preserving complex urological concepts and ensuring efficient processing, thereby enabling the provision of accurate and contextually relevant responses.

### Selection and optimization of the LLM

The processes detailed in this section are represented in steps 10-13 in Figure 1. In the development of LuminaURO, OpenAI's gpt-4o-mini model was selected as the LLM, predicated on considerations of cost-effectiveness, operational compatibility with the online web application, and performance balance. This model offers a cost-efficient solution compared to alternatives while providing performance levels that meet the project requirements. It exhibits robust performance capabilities both locally and on web platforms.

To enhance the model's efficacy and tailor it to the project's specific exigencies, comprehensive Prompt Engineering, tailored to both English and Turkish linguistic structures, has been integrated into the LLM model. The prompt engineering process is particularly focused on a target audience consisting of patients. Consequently, prompts were designed to reduce the

complexity of medical terminology and ensure that generated responses maintain clarity and simplicity comprehensible to patients.

User experience optimization and dialogue continuity are ensured through the implementation of a memory mechanism. For this purpose, the ConversationBufferMemory model was selected. This model effectively manages the interaction history between the user and the assistant, thereby maintaining contextual consistency and facilitating more natural and fluid communication.

This configuration aspires to engender an effective AI Powered Urology Assistant by optimizing critical factors such as cost-effectiveness, language compatibility, patient focused communication, and consistent dialogue management. The synergistic integration of these elements is designed to enhance the assistant's ability to provide relevant, accessible, and contextually appropriate responses in urological consultations.

### Retrieval-augmented generation (RAG)

This process is schematically represented in steps 8-10 of Figure 1. In the development of LuminaURO, a novel retrieval methodology has been devised and implemented, diverging from conventional approaches prevalent in extant literature. This approach adopts a multilingual strategy, aiming to optimize the information retrieval process.

The methodology's operation begins with a user query input to the assistant, proceeding with automatic language detection and translation. Queries entered in English are translated to Turkish, while those in Turkish are translated to English. (ChatOpenAI is employed for language translation, with parameters set to temperature = 0 and max\_tokens = 1024). This bidirectional translation process expands the search scope, enabling the utilization of resources in both languages. Post-translation, the derived queries are simultaneously searched within previously embedded sources in the respective languages. This parallel search strategy is applied across a total of 12 sources (4 English and 8 Turkish). Search results are evaluated using a similarity algorithm, with the 4 highest-similarity sources from each language (8 sources in total) selected. Text fragments obtained from these selected sources are then aggregated in a temporary data pool.

In the subsequent phase, based on the user's query and predefined semantic compatibility criteria, the most appropriate text fragments are selected and integrated from the generated data pool. This process aims to engender a coherent and comprehensive response chain. The texts included in the data pool may contain similar content from different sources. To address this, a de-duplication process is applied to the selected text fragments. As a result of this operation, each text fragment is transformed into a unique value, thereby preventing redundancy in the response chain and optimizing information diversity. Finally, the constructed answer chain is formatted in accordance with the context and language of the user's original query, prepared for display on the user interface.

LuminaURO additionally generates a source list indicating which references were used to formulate the answer to the user's query, as well as a response\_time metric quantifying the duration required to produce the result. Both of these are maintained as logs. The purpose of keeping a source list is to enable traceability of the generated answer. Responses produced by the assistant undergo rigorous scrutiny, potential errors are checked, and evaluations can be conducted by referring back to the source documents. Through this process, accuracy and reliability of the information provided are ensured.

This innovative retriever method aims to provide users with more comprehensive and accurate answers by effectively extracting information from multilingual sources. Furthermore, through transcending language barriers and facilitating information resource integration in different languages, significant knowledge base expansion is accomplished. This approach not only enhances the breadth and depth of information retrieval but also ensures a more inclusive and diverse range of responses, catering to a multilingual user base in urology.

### **Generation of related questions**

The developed protocol is schematically represented between steps 14 and 15 of Figure 1. During the process of answering a user's query, LuminaURO generates two additional related questions associated with the primary inquiry. These related questions are produced using the PromptTemplate feature of the LangChain library. The process is executed through a specialized template meticulously crafted from the

perspective of a urology expert, based on the original question and answer. The generated questions are formulated as concise and unambiguous interrogative sentences, strictly confined to urology. These related questions are prominently displayed at the bottom of the user interface immediately after the answer to the user's original question is presented on the screen. This feature is designed to stimulate users to acquire more comprehensive knowledge about the subject matter, thereby transforming the querying process into an interactive and exhaustive experience (Figure 3.e).

### **Web application and user interaction**

The implemented framework is delineated in steps 3-6 of Figure 1. A salient feature distinguishing LuminaURO from analogous studies in the literature is its accessibility through a web-based application open to a broad user base. This approach represents an important step in transforming academic research into practical applications and providing societal benefits.

The assistant web application was architected utilizing the Streamlit platform and deployed on GitHub Cloud infrastructure, Streamlit, an open-source Python framework, efficiently transforming data science and machine learning implementations into web-based applications, executing Python processes in real-time (62). This platform was chosen for its rapid development capabilities and user experience optimization features. The application, hosted on GitHub Cloud, enables seamless access via effectively transitioning the assistant from concept to practical implementation (63). Access is provided through standard web browsers via cloud-based deployment, whereby local installation and specialized hardware requirements are eliminated. The integration of Streamlit and GitHub Cloud infrastructure enhances the project's scientific merit while enabling real world testing and continuous improvement based on user feedback. This architectural approach also aligns with and promotes open science principles and healthcare technology innovation.

### **User query processing and application response mechanism**

The LuminaURO AI-Powered Urology Assistant employs a sophisticated and efficacious methodology in processing user queries and generating responses. The

application is primarily optimized to address urological health-related queries and concerns of end-users in patient status. A user-centric approach to medical information dissemination is achieved through specialized tailoring to meet the specific exigencies of individuals seeking information about urological health issues.

The process commences with users accessing the application via any web browser, followed by the selection of their preferred language (currently English or Turkish) (Figure 3.a) (Figure 1: step 3-5). The health query, inputted in text format by the user, is processed through the Streamlit-based LuminaURO Web Application interface (Figure 3.b). The query, initially received by the application interface, is transmitted to the vector repository, where it undergoes vectorial representation (Figure 1: steps 5-7). Subsequently, a processing chain is established using the LangChain library.

The vectorized query is then searched within the existing database, following the methodology detailed in section 3.4 of the article (Figure 1: steps 7-8). The highest similarity scoring matching patterns from each document ( $k=8$ , comprising  $k=4E$  (English) +  $k=4T$  (Turkish)) are selected and transferred to a temporary data pool (Figure 1: steps 8-10). These pooled matching patterns are evaluated in accordance with the user query and predefined prompt content. The most appropriate information fragments are selected to form a coherent and comprehensive response chain (Figure 1: steps 10-13).

The final response, having undergone optimization, is transmitted to the user interface, allowing users to view detailed and personalized answers via the assistant Web Application (Figure 3.d) (Figure 1: steps 13-14). In alignment with the method elaborated in Section 3.5, two additional questions related to the user's original query are generated (Figure 1: steps 14-15). These related questions are presented to the user in two discrete boxes immediately subsequent to the display of the answer to the original question. Users can initiate a new search by engaging with the suggested questions, thereby perpetuating the interactive information acquisition process. This feature enriches the user's experience and provides an opportunity for more comprehensive research on the topic.

The assistant aims to provide expeditious, accurate, and comprehensible answers to patients' health questions by symbiotically integrating advanced NLP and ML techniques with a user-centric interface design. Enhanced methods in health information access and optimized user experience are established through this integrated approach. Through the seamless combination of sophisticated technological capabilities and an intuitive user interface, a significant advancement in AI-assisted healthcare information systems is represented, potentially transforming how urological health information is interacted with and understood by patients.

## PERFORMANCE EVALUATION

This section delineates the methodologies employed to evaluate the model's performance, with an emphasis on the relevant evaluation metrics and comparative approaches.

### Experimental setup

A comprehensive corpus comprising 30 urological queries and their corresponding responses were systematically developed by a panel of urological specialists, as presented in Table 3. Each subspecialty domain is represented by three questions that either typically emerge in clinical settings or are commonly posed by patients and their relatives to AI models. This methodologically rigorous selection process ensured comprehensive coverage across the spectrum of urological subspecialties. The query set was strategically structured to encompass three representative questions from each of ten pivotal domains: Bladder Cancer, Renal Tumors, Urinary Stone Disease, Nocturnal Enuresis (Bedwetting), Undescended Testis (Cryptorchidism), Erectile Dysfunction, Male Infertility, Urinary Incontinence in Women, Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), and Prostate Cancer. This systematic stratification yielded a total of 30 clinically relevant inquiries, ensuring balanced representation across the entire field of urological practice.

### Evaluation metrics

The evaluation of validation metrics presents one of the most intricate challenges in LLM implementations.

While conventional ML and DL applications, such as image or text classification, facilitate classical metric calculations, our study's complexity, extending beyond simple one-to-one translation tasks, necessitates sophisticated, semantic-based evaluation methodologies. Traditional LLM accuracy and similarity metrics, including BLEU (Bilingual Evaluation Understudy) (64), METEOR (Metric for Evaluation of Translation with Explicit Ordering) and ROUGE (Recall-Oriented Understudy for Gisting Evaluation) prove inadequate in capturing the nuanced semantic dimensions critical to our research objectives (65,66). In tasks where semantic preservation is paramount, paragraph level semantic evaluation demonstrates superior efficacy compared to word or sentence-level assessments. Consequently, the evaluation framework transcends surface-level metrics by implementing sophisticated semantic measures: OESM (OpenAI Embedding Similarity Methodology) (67), T5 Semantic (Text-To-Text Transfer Transformer) (15), BERTScore Semantic (Bidirectional Encoder Representations from Transformers) (5) and SpaCy Semantic (68). This methodological approach facilitates more comprehensive and nuanced evaluations of semantic coherence and accuracy.

These semantic evaluation methodologies represent distinct approaches to measuring textual similarity through advanced NLP techniques. OESM leverages OpenAI's embedding models to transform text into high-dimensional vector representations, enabling semantic comparison through cosine similarity calculations. SpaCy Semantic utilizes industrial-strength NLP capabilities with pre-trained word vectors, incorporating linguistic features and statistical models for semantic similarity assessment. Each methodology systematically advances semantic comprehension through the implementation of sophisticated embedding techniques, neural architectures, and contextual evaluation frameworks, exemplifying the progressive evolution of NLP approaches in capturing subtle linguistic nuances. T5 Semantic employs a unified transformer architecture that converts all NLP tasks into text-to-text formats, utilizing pre-trained models for comprehensive semantic assessment. BERTScore Semantic implements BERT's contextual embeddings and bidirectional transformer architecture, computing token-level matching scores through cross-attention

mechanisms and multiple transformer layers. Furthermore, a panel of three independent urological specialists, distinct from those who formulated the initial corpus of questions and responses, conducted comprehensive evaluations of LuminaURO's outputs, with their aggregated assessment metrics documented in Table 2 under the "Urologist" designation. Urological specialist validations serve as a paramount benchmark, providing an authoritative reference standard against which the semantic evaluation methodologies can be assessed for precision and clinical relevance.

### Quantitative assessment methodology

The evaluation methodology employs advanced semantic similarity algorithms (OESM, T5, SpaCy, and BERT) that utilize the Cosine Similarity model as their core computational framework. The evaluation methodology was implemented utilizing the following systematic framework:

- **Step 1: Cosine similarity calculation**

For each pair of sentences between the reference text and the hypothesis text, compute the cosine similarity score. Cosine similarity between a reference sentence and a hypothesis sentence is given by:

$$\text{CosineSimilarity}(r_i, h_j) = \frac{\vec{r}_i \cdot \vec{h}_j}{\|\vec{r}_i\| \cdot \|\vec{h}_j\|}$$

where:

- $r_i$  and  $h_j$  are the vector representations of the reference and hypothesis sentences, respectively.
- $\cdot$  denotes the dot product.
- $\|\vec{r}_i\|$  and  $\|\vec{h}_j\|$  are the magnitudes (or norms) of the sentence vectors.

- **Step 2: Maximum similarity score selection**

For each reference sentence, calculate the cosine similarity with all hypothesis sentences. Identify the maximum cosine similarity score for each reference sentence  $r_i$ :

$$\text{MaxSimilarity}(r_i) = \max_{j \in \{1, 2, \dots, m\}} (\text{CosineSimilarity}(r_i, h_j))$$

- **Step 3: Overall Similarity**

The Overall Similarity (OS) was calculated using the following formula:

$$OS = \frac{\sum_{i=1}^n \text{MaxSimilarity}(r_i)}{n}$$



#### • *Step 4: Example*

Table 1 presents the semantic similarity values that quantify the alignment between each reference and hypothesis sentence. The quantitative similarity metrics were systematically derived through pairwise comparative analysis between reference sentences and their corresponding hypothesis sentences, with the resultant evaluation scores methodically documented in sequential progression within Table 1.

The maximum similarity score for each reference sentence is recorded documented in the Max Similarity column, representing the optimal semantic alignment. The Overall Similarity metric is then derived by computing the arithmetic mean of these maximum similarity values, providing a comprehensive measure of semantic concordance. In this example, the maximum similarity values for  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , and  $R_4$  are 84.28, 92.21, 73.98, and 91.24, respectively. Consequently, the computed Overall Similarity value of 85.43 demonstrates the degree of semantic concordance between the reference and hypothesis texts.

#### ***LuminaURO response similarity metrics and evaluation***

Table 2 presents evaluation scores for responses to the 30 questions listed in Table 3, incorporating assessments through OESM (Sentence and Paragraph), SpaCy, T5, BERTScore (Sentence and Paragraph) algorithms, and expert ratings provided by urological specialists. These comprehensive evaluations were conducted independently for both English and Turkish responses. The evaluation methodology was executed utilizing the following systematic algorithmic framework: Questions and corresponding answers formulated by urological specialists ( $n=3$ ) served as reference responses. These questions were presented to LuminaURO, and their generated responses were recorded as hypothesis answers. Each hypothesis response against its corresponding reference response was evaluated using the specified algorithms to generate similarity scores. This systematic assessment enabled quantitative measurement of semantic alignment between expert-formulated and AI-generated responses. The resultant similarity scores were documented in Table 2. The evaluation framework was implemented independently for responses in both English and Turk-

ish. This maintains methodological consistency while accommodating linguistic specificity.

Three independent urological specialists evaluated the assistant's responses (the hypothesis) based on predetermined criteria: Scientific Accuracy, Patient Comprehension Appropriateness, Comprehensiveness and Clinical Relevance, Language and Communication, Ethical Considerations, Safety, and Patient Guidance. The evaluating specialists ( $n = 3$ ), distinct from those who prepared the reference answers, conducted their assessments independently, with final scores calculated by averaging individual ratings. Furthermore, the evaluating experts were blinded to the algorithm-generated responses to ensure an unbiased assessment process. This methodological approach facilitated an unbiased evaluation of the assistant's performance. This systematic evaluation protocol was implemented identically for both English and Turkish responses, maintaining consistency across languages.

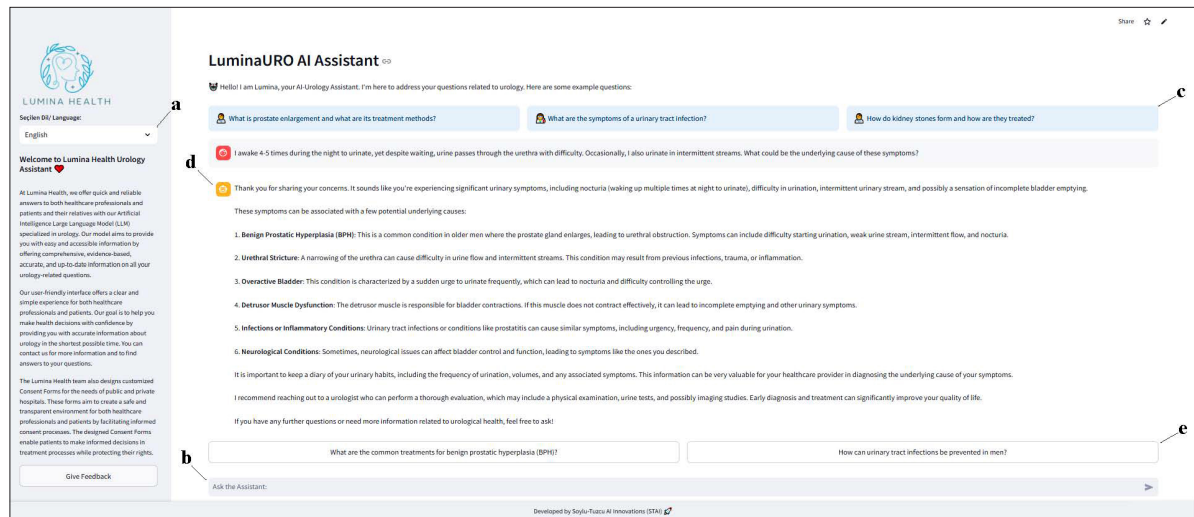
Word-based methods (BLEU, METEOR, and ROUGE) yield markedly low similarity scores (0.15 to 0.40), demonstrating their inherent limitations in capturing semantic nuances beyond lexical matching. Operating exclusively at the lexical level without leveraging embeddings, these methods showed limited capability in comprehending contextual and semantic relationships. Consequently, these results were excluded from the evaluation Table 2, Figure 2a comprehensive evaluation of the similarity metrics, revealing a hierarchical progression in assessment effectiveness across different methodological approaches. The baseline OESM metrics, both at sentence and paragraph levels, demonstrate relatively modest performance (0.66-0.72), while more sophisticated algorithms exhibit markedly superior results. Notably, advanced semantic measures, including Spacy, T5, and BERT demonstrate robust performance, with similarity scores consistently exceeding 0.90 in both English and Turkish implementations. The BERT-based metrics, in particular, achieve an exceptional consistency between sentence-level (0.93) and paragraph-level (0.90-0.91) evaluations. Most significantly, these computational evaluations demonstrate remarkable alignment with expert urologist assessments (0.94), validating the efficacy of advanced semantic metrics in addressing medical communication complexities and substantiating their reliability in medical NLP applications.

### A.1. Systematic review of comprehensive urological questions

**Table 3.** Representative urological queries across major subspecialties

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Bladder cancer</i>                      |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Q1                                         | How can I ascertain whether I have bladder cancer?                                                                                                                                                                                                    |
| Q2                                         | Does my smoking habit elevate the risk of developing bladder cancer?                                                                                                                                                                                  |
| Q3                                         | What therapeutic approaches are employed in the treatment of bladder cancer?                                                                                                                                                                          |
| <i>Renal tumors</i>                        |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Q4                                         | How can renal tumors be detected?                                                                                                                                                                                                                     |
| Q5                                         | How can benign and malignant renal tumors be distinguished?                                                                                                                                                                                           |
| Q6                                         | Is surgical intervention always necessary for the treatment of renal tumors?                                                                                                                                                                          |
| <i>Urinary stone disease</i>               |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Q7                                         | What are the etiological factors contributing to the formation of kidney stones?                                                                                                                                                                      |
| Q8                                         | What interventions can I undertake to facilitate the passage of a kidney stone?                                                                                                                                                                       |
| Q9                                         | How can I prevent the recurrence of nephrolithiasis?                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Nocturnal enuresis (bedwetting)</i>     |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Q10                                        | Our daughter is 4 years old and wets the bed at night; until what age is nocturnal enuresis considered normal in children?                                                                                                                            |
| Q11                                        | What are the underlying causes of bedwetting?                                                                                                                                                                                                         |
| Q12                                        | How is nocturnal enuresis treated, and do the medications used in its treatment lead to infertility?                                                                                                                                                  |
| <i>Undescended testis (cryptorchidism)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Q13                                        | At what age should an undescended testis be medically addressed?                                                                                                                                                                                      |
| Q14                                        | What potential future health complications can arise if cryptorchidism remains untreated?                                                                                                                                                             |
| Q15                                        | Is infertility an inevitable outcome if my child does not undergo surgical intervention for cryptorchidism?                                                                                                                                           |
| <i>Erectile dysfunction</i>                |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Q16                                        | I initiated sexual intercourse, but my erection diminishes before penetration; this did not happen previously. What could be the underlying cause of this?                                                                                            |
| Q17                                        | We used to engage in sexual intercourse three times per week, but now it occurs less than once a month. What interventions can address my erectile dysfunction?                                                                                       |
| Q18                                        | As soon as penetration occurs, I experience involuntary ejaculation; I am unable to comprehend this. What could be the reason for such premature ejaculation?                                                                                         |
| <i>Male infertility</i>                    |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Q19                                        | I have been married for five years and have not been able to conceive a child; if the problem lies with me, what could be the potential causes?                                                                                                       |
| Q20                                        | I have two children aged eight and fifteen; we wish to have another child, but it has not happened for the past two years. What might be the reason?                                                                                                  |
| Q21                                        | My examining physician informed me that there is a dilation in my spermatic veins. What does this mean, and how is it treated?                                                                                                                        |
| <i>Urinary incontinence in women</i>       |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Q22                                        | I experience urine leakage when I laugh, cough, or sneeze; what could be the underlying causes and potential treatment methods?                                                                                                                       |
| Q23                                        | During personal hygiene, I detect a mass with my hand; sometimes I have difficulty urinating, and other times it leaks involuntarily. What might be my condition?                                                                                     |
| Q24                                        | I go to the restroom 20 times a day and practically live there; even if I drink half a glass of water, I immediately need to rush to the toilet, making it impossible for me to visit friends. What are the possible causes of this?                  |
| <i>Benign prostatic hyperplasia (BPH)</i>  |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Q25                                        | I awake 4-5 times during the night to urinate, yet despite waiting, urine passes through the urethra with difficulty. Occasionally, I also urinate in intermittent streams. What could be the underlying cause of these symptoms?                     |
| Q26                                        | I experience difficulty during urination; my urine dribbles and intermittently stops, and I feel as though I cannot fully empty my bladder. The doctor mentioned that I have prostate enlargement. What are the treatment options for this condition? |
| Q27                                        | I have been diagnosed with prostate enlargement and a minimally invasive prostate surgery was recommended. What are the potential risks associated with this surgical procedure?                                                                      |
| <i>Prostate cancer</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Q28                                        | Although I have no urinary symptoms, my blood test revealed elevated PSA levels. What could be the potential reasons for this?                                                                                                                        |
| Q29                                        | An MRI of my prostate was conducted due to the high PSA levels, and biopsies from suspicious areas have been recommended. What are the risks associated with this procedure?                                                                          |
| Q30                                        | A prostate biopsy was performed, and the results indicated cancer. What are the available treatment options?                                                                                                                                          |





## A.2. Overview of LuminaURO Interface

**Figure 3.** Overview of LuminaURO interface: a. Language selection and introductory information about LuminaURO, b. Input area where users can ask specific urology-related questions, c. Suggested questions for quick access to common urological topics, d. Detailed response area providing explanations and potential causes of symptoms, e. Related questions, offering contextually relevant follow-up queries.

Evaluation of quantitative metrics (Table 2 and Figure 2) demonstrates LuminaURO's superior performance in English compared to Turkish response generation, consistently evident across algorithmic and expert evaluations. This linguistic performance disparity is empirically validated through both computational methodologies and specialist assessments. Evaluation of Table 2 reveals that urologist evaluations demonstrate relatively lower assessment scores for question 16 in Turkish responses and question 27 in English responses compared to other answers. This variation is attributed to query comprehension challenges and minor interpretative discrepancies by the assistant. Given that our assistant is designed for use by patients and their relatives across diverse educational backgrounds, such nuanced variations are anticipated. To address this limitation and enhance response accuracy, we have implemented a Related Questions feature, detailed in Section 3.5, which aims to facilitate more precise user interactions and improved response generation.

## CONCLUSION

In this study, we have developed a novel RAG-based AI model that addresses the limitations of conventional LLM implementations by utilizing a specialized dataset of urological documents. The introduction of

our innovative pooling methodology enables simultaneous multi-language document processing, significantly enhancing the system's capability to provide accurate and contextually relevant responses. LuminaURO validation demonstrates the effectiveness of our approach, with high similarity scores across multiple evaluation metrics. Through expert evaluations, particularly strong performance is validated, whereby the accuracy and relevance of responses in both urologists confirm English and Turkish languages. These results indicate that the assistant appears to bridge the gap between advanced language models and reliable medical information delivery in urology.

Future research could aim to expand the assistant's applications across other medical specialties, building upon our successful implementation in urology. The development strategy may involve systematic validation and implementation in individual medical fields. Following this approach, we envision LuminaHealth, a comprehensive healthcare assistant encompassing all medical specialties.

## Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

## Acknowledgements

Not applicable. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Ethical approval

This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

## REFERENCES

1. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-44.
2. Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: an overview. *Neural Netw*. 2015;61:85-117.
3. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. In: *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*; 2016. p. 770-778.
4. Graves A, Mohamed AR, Hinton G. Speech recognition with deep recurrent neural networks. In: *Proceedings of the IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (ICASSP)*; 2013. p. 6645-6649.
5. Devlin J, Chang MW, Lee K, Toutanova K. BERT: pre-training of deep bidirectional transformers for language understanding. In: *Proceedings of the 2019 Conference of the North American Chapter of the Association for Computational Linguistics: Human Language Technologies (NAACL-HLT)*; 2019. p. 4171-4186.
6. Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, et al. Attention is all you need. In: *Advances in Neural Information Processing Systems (NeurIPS)*; 2017. p. 5998-6008.
7. Zhang X, Zhao J, LeCun Y. Character-level convolutional networks for text classification. In: *Advances in Neural Information Processing Systems (NeurIPS)*; 2015. p. 649-657.
8. Yang Z, Yang D, Dyer C, He X, Smola A, Hovy E. Hierarchical attention networks for document classification. In: *Proceedings of the 2016 Conference of the North American Chapter of the Association for Computational Linguistics: Human Language Technologies (NAACL-HLT)*; 2016. p. 1480-1489.
9. Sutskever I, Vinyals O, Le QV. Sequence to sequence learning with neural networks. In: *Advances in Neural Information Processing Systems (NeurIPS)*; 2014. p. 3104-3112.
10. Rajpurkar P, Zhang J, Lopyrev K, Liang P. SQuAD: 100,000+ questions for machine comprehension of text. In: *Proceedings of the 2016 Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing (EMNLP)*; 2016. p. 2383-2392.
11. Brown T, Mann B, Ryder N, et al. Language models are few-shot learners. In: *Advances in Neural Information Processing Systems (NeurIPS)*; 2020. p. 1877-1901.
12. Chowdhery A, Narang S, Devlin J, et al. PaLM: scaling language modeling with pathways. *J Mach Learn Res*. 2023;24(240):1-113.
13. Radford A, Wu J, Child R, Luan D, Amodei D, Sutskever I. Language models are unsupervised multitask learners. *OpenAI Blog*. 2019;1(8):9.
14. Bommasani R, Hudson DA, Adeli E, et al. On the opportunities and risks of foundation models. *arXiv preprint arXiv:2108.07258*. 2021.
15. Raffel C, Shazeer N, Roberts A, et al. Exploring the limits of transfer learning with a unified text-to-text transformer. *J Mach Learn Res*. 2020;21(140):1-67.
16. Wei J, Tay Y, Bommasani R, et al. Emergent abilities of large language models. *arXiv preprint arXiv:2206.07682*. 2022.
17. Benary M, Wang XD, Schmidt M, et al. Leveraging Large Language Models for Decision Support in Personalized Oncology. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2343689.
18. Eckrich J, Ellinger J, Cox A, et al. Urology consultants versus large language models: potentials and hazards for medical advice in urology. *BJUI Compass*. 2024;5(5):438-44.
19. Lu Z, Peng Y, Cohen T, Ghassemi M, Weng C, Tian S. Large language models in biomedicine and health: current research landscape and future directions. *J Am Med Inform Assoc*. 2024;31(9):1801-11.
20. Nerella S, Bandyopadhyay S, Zhang J, et al. Transformers and large language models in healthcare: a review. *Artif Intell Med*. 2024;154:102900.
21. Alonso I, Oronoz M, Agerri R. MedExpQA: multilingual benchmarking of large language models for medical question answering. *Artif Intell Med*. 2024;155:102938.
22. Kaplan J, McCandlish S, Henighan T, et al. Scaling laws for neural language models. *arXiv preprint arXiv:2001.08361*. 2020.
23. Bender EM, Gebru T, McMillan-Major A, Shmitchell S. On the dangers of stochastic parrots: can language models be too big? In: *Proceedings of the 2021 ACM Conference on Fairness, Accountability, and Transparency (FAccT)*; 2021. p. 610-623.
24. Ji Z, Lee N, Frieske R, et al. Survey of hallucination in natural language generation. *ACM Comput Surv*. 2023;55(12):1-38.

25. Weidinger L, Mellor J, Rauh M, et al. Ethical and social risks of harm from language models. *arXiv preprint arXiv:2112.04359*. 2021.
26. Thoppilan R, De Freitas D, Hall J, et al. LaMDA: language models for dialog applications. *arXiv preprint arXiv:2201.08239*. 2022.
27. Zhou H, Liu F, Gu B, et al. A survey of large language models in medicine: progress, application, and challenge. *arXiv preprint arXiv:2311.05112*. 2023.
28. Fan A, Bhosale S, Schwenk H, et al. Beyond English-centric multilingual machine translation. *J Mach Learn Res*. 2021;22:1–48.
29. Wang X, Wei J, Schuurmans D, et al. Self-consistency improves chain of thought reasoning in language models. In: *Proceedings of the 11th International Conference on Learning Representations (ICLR)*; 2023.
30. ChatGPT [Internet]. Available from: <https://chatgpt.com>
31. Gemini [Internet]. Available from: <https://gemini.google.com/app>
32. Llama 3.2 [Internet]. Available from: <https://www.llama.com>
33. Claude [Internet]. Available from: <https://claude.ai/login?returnTo=%2F%3F>
34. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(10):719–31.
35. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020;577(7788):89–94.
36. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1347–58.
37. Fox S, Duggan M. Health online 2013. Pew Research Center [Internet]. 2013 [cited 2024 Nov 5]. Available from: <https://www.ordinedeimedici.com/documenti/Docs7-cybercondria-PIP-HealthOnline.pdf>
38. Kung TH, Cheatham M, Medenilla A, et al. Performance of ChatGPT on USMLE: potential for AI-assisted medical education using large language models. *PLoS Digit Health*. 2023;2(2):e0000198.
39. Lee J, Yoon W, Kim S, et al. BioBERT: a pre-trained biomedical language representation model for biomedical text mining. *Bioinformatics*. 2020;36(4):1234–40.
40. RAG [Internet]. Available from: <https://learn.microsoft.com/en-us/azure/search/retrieval-augmented-generation-overview>
41. Peng C, Yang X, Chen A, et al. A study of generative large language model for medical research and healthcare. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):210.
42. Long C, Subburam D, Lowe K, et al. ChatENT: augmented large language model for expert knowledge retrieval in otolaryngology–head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;171(4):1042–51.
43. Luo MJ, Pang J, Bi S, et al. Development and evaluation of a retrieval-augmented large language model framework for ophthalmology. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(9):798–805.
44. Zheng C, Ye H, Guo J, et al. Development and evaluation of a large language model of ophthalmology in Chinese. *Br J Ophthalmol*. 2024;108(10):1390–7.
45. Li Y, Li Z, Zhang K, Dan R, Jiang S, Zhang Y. ChatDoctor: A Medical Chat Model Fine-Tuned on a Large Language Model Meta-AI (LLaMA) Using Medical Domain Knowledge. *Cureus*. 2023;15(6):e40895.
46. Huang AS, Hirabayashi K, Barna L, Parikh D, Pasquale LR. Assessment of a large language model's responses to questions and cases about glaucoma and retina management. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(4):371–5.
47. Haider SA, Pressman SM, Bornha S, et al. Evaluating large language model (LLM) performance on established breast classification systems. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(14):1491.
48. Kim J, Leonte KG, Chen ML, et al. Large language models outperform mental and medical health care professionals in identifying obsessive-compulsive disorder. *NPJ Digit Med*. 2024;7(1):193.
49. Upadhyaya D, Shaikh A, Cakir G, et al. A 360 degree view for large language models: early detection of amblyopia in children using multi-view eye movement recordings. *medRxiv [Preprint]*. 2024.
50. Dou Y, Huang Y, Zhao X, et al. ShennongMGS: an LLM-based Chinese medication guidance system. *ACM Trans Manag Inf Syst*. 2024;16(2):1–14.
51. Chang JJ, Chang EY. SocraHealth: enhancing medical diagnosis and correcting historical records. In: *Proceedings of the 10th International Conference on Computational Science and Computational Intelligence (CSCI)*; 2023.
52. Ge J, Sun S, Owens J, et al. Development of a liver disease-specific large language model chat interface using retrieval-augmented generation. *Hepatology*. 2024;80(5):1158–68.
53. Mukherjee P, Hou B, Lanfredi RB, Summers RM. Feasibility of using the privacy-preserving large language model Vicuna for labeling radiology reports. *Radiology*. 2023;309:e231147.
54. Kresevic S, Giuffrè M, Ajcevic M, Accardo A, Crocè LS, Shung DL. Optimization of hepatological clinical guidelines interpretation by large language models: a retrieval augmented generation-based framework. *NPJ Digit*

- Med. 2024;7(1):102.
55. Kozaily E, Geagea M, Akdogan ER, et al. Accuracy and consistency of online large language model-based artificial intelligence chat platforms in answering patients' questions about heart failure. *Int J Cardiol.* 2024;408:132115.
56. Bernstein IA, Zhang Y, Govil D, et al. Comparison of ophthalmologist and large language model chatbot responses to online patient eye care questions. *JAMA Netw Open.* 2023;6(8):e2330320.
57. Yalamanchili A, Sengupta B, Song J, et al. Quality of large language model responses to radiation oncology patient care questions. *JAMA Netw Open.* 2024;7(4):e244630.
58. Warren CJ, Edmonds VS, Payne NG, et al. Prompt matters: evaluation of large language model chatbot responses related to Peyronie's disease. *Sex Med.* 2024;12(4):qfae055.
59. OpenAI [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://platform.openai.com/docs/overview>
60. LangChain [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 6]. Available from: <https://www.langchain.com/>
61. FAISS [Internet]. 2024. Available from: <https://ai.meta.com/tools/faiss>
62. Streamlit [Internet]. 2024. Available from: <https://streamlit.io>
63. Lumina [Internet]. Available from: <https://lumina-healthstai.streamlit.app>
64. Papineni K, Roukos S, Ward T, Zhu WJ. BLEU: a method for automatic evaluation of machine translation. In: *Proceedings of the 40th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics (ACL)*; 2002. p. 311–318.
65. Banerjee S, Lavie A. METEOR: an automatic metric for MT evaluation with improved correlation with human judgments. In: *Proceedings of the ACL Workshop on Intrinsic and Extrinsic Evaluation Measures for Machine Translation and/or Summarization*; 2005. p. 65–72.
66. Lin CY, Och FJ. Automatic evaluation of machine translation quality using longest common subsequence and skip-bigram statistics. In: *Proceedings of the 42nd Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics (ACL-04)*; 2004. p. 605–612.
67. Neelakantan A, Xu T, Puri R, et al. Text and code embeddings by contrastive pre-training. *arXiv preprint arXiv:2201.2022*. 2022.
68. spaCy [Internet]. [cited 2025 Feb 22]. Available from: <https://spacy.io/>



# TIBBİ VE SOSYAL YÖNLERİYLE SÜNNET CERRAHİSİ

EDİTÖRLER

M. FATİH ŞİMŞEKOĞLU  
BÜLENT ÖZALTAY

İnsanlık tarihi boyunca en çok uygulanan cerrahi işlemlerden olan sünnet (hitan) ile ilgili tıbbi ve sosyal alanda bugüne kadar çokça tartışmalar yürütülmüştür. Bu tartışmaların genellikle bilimsel veriler zemininde ele alınmaması ve farklı önyargıların tesiri altında kalması nedeniyle sünnet cerrahisi ile ilgili net kanaatlere ulaşmak mümkün olmamıştır.

Elinizdeki kitap sünnetin tıbbi, cerrahi ve sosyal yönlerine dair en güncel tartışmaları disiplinler arası işbirliği çerçevesinde sunmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmanın sağlık çalışanları, akademisyenler ve sünnete dair rehberlik arayışında olan aileler için kaynak kitap olmasını umuyoruz.

BETİM KİTAPLIĞI



# Glutathione S-transferase gene polymorphism, total antioxidant status, and blood pressure changes in androgenic alopecia

Androjenik alopeside glutatyon S-transferaz gen polimorfizmi, total antioksidan kapasite ve kan basıncı değişiklikleri

## Abstract

**Aim:** To investigate the relationship of glutathione S-transferase gene polymorphism with total antioxidant capacity and blood pressure changes in patients with androgenic alopecia.

**Methods:** Hamilton-Norwood classification was used for the diagnosis and staging of androgenic alopecia (AGA), and all individuals were evaluated by the same physician. Family history of AGA was questioned; body mass index (BMI), lipid profile, blood pressure (BP) levels, total oxidative stress (TOS), total antioxidant status (TAS), and glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms were evaluated. Polymerase chain reaction (PCR) and Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) methods were used to detect GST polymorphisms. Blood pressure of the patients was measured by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

**Results:** The study included 43 male patients with a mean age of  $35.09 \pm 10.51$  years and 90.6% of the individuals had a family history of AGA. When TOS, TAS, 24-hour BP measurement results (systolic-diastolic BP values) and dipper/nondipper BP status were compared according to GSTT1, GSTM1, GSTP1 I105V, GSTP1 A114V genotypes, the difference was not significant. However, TOS levels were higher in individuals with GSTP1 A114V heterozygous genotype (polymorphism detected) compared to individuals with the normal genotype. In addition, TAS was lower in individuals with GSTT1 null genotype (deletion in both alleles) compared to individuals with GSTT1 gene. Although the difference was not statistically significant, a positive correlation was observed between androgenic alopecia stages and the oxidative stress index ( $r=0.14$ ).

**Conclusion:** GST gene polymorphisms may be associated with increased oxidative stress and decreased total antioxidant capacity in patients with androgenic alopecia. Moreover, oxidative stress appears to increase with the progression of AGA stage.

**Keywords:** Androgenic alopecia; blood pressure; glutathione S-transferase; oxidative stress; polymorphism

## Öz

**Amaç:** Androjenik alopesi hastalarında glutatyon S-transferaz gen polimorfizminin total antioksidan kapasite ve kan basıncı değişiklikleri ile ilişkisini araştırmak.

**Yöntemler:** Androjenik alopesi (AGA) tanısı ve evrelemesi için Hamilton-Norwood sınıflaması kullanıldı ve tüm bireyler aynı doktor tarafından değerlendirildi. Ailede AGA öyküsü sorgulandı; vücut kitle indeksi, lipid profili, kan basıncı düzeyleri, total oksidatif stres (TOS), total antioksidan kapasite (TAS) ve glutatyon S-transferaz (GST) gen polimorfizmleri değerlendirildi. GST polimorfizmlerini saptamak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemleri kullanıldı. Hastaların kan basıncı 24 saatlik ambulator kan basıncı takibi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması  $35.09 \pm 10.51$  yıl olan 43 erkek hasta dahil edilmiş olup, bireylerin %90.6'sında ailede AGA öyküsü bulunmaktadır. TOS, TAS, 24 saatlik kan basıncı ölçüm sonuçları (sistolik-diastolik KB değerleri) ve dipper/nondipper KB durumu GSTT1, GSTM1, GSTP1 I105V, GSTP1 A114V genotiplerine göre karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi. Ancak, GSTP1 A114V heterozigot genotipine (polimorfizm tespit edilen) sahip bireylerde TOS seviyeleri normal genotipe sahip bireylere kıyasla daha yüksekti. Ayrıca, GSTT1 null genotipine (her iki alelde delesyon) sahip bireylerde TAS, GSTT1 genine sahip bireylere kıyasla daha düşüktü. Androjenik alopesi evreleri oksidatif stres indeksi açısından karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da pozitif korelasyon bulunmuştur ( $r=0.14$ ).

**Sonuç:** Bulgular, GST gen polimorfizmlerinin androjenik alopesi hastalarında artmış oksidatif stres ve azalmış total antioksidan kapasite ile ilişkili olabileceğini; ayrıca, AGA evresinin ilerlemesiyle oksidatif stres düzeylerinin de artış gösterebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Androjenik alopesi; glutatyon S-transferaz; kan basıncı; oksidatif stres; polimorfizm

Abdusselam Sekerci<sup>1</sup>,  
Gokhan Bagci<sup>2</sup>, Hande  
Kucuk Kurtulgan<sup>3</sup>, Ferhan  
Candan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal  
Medicine, Faculty of  
Medicine, Bezmialem Vakıf  
University

<sup>2</sup> Department of Biochemistry,  
Faculty of Pharmacy, Istanbul  
University-Cerrahpasa

<sup>3</sup> Department of Medical  
Genetics, Faculty of  
Medicine, Cumhuriyet  
University

<sup>4</sup> Department of Nephrology,  
Faculty of Medicine,  
Cumhuriyet University

Received/Geliş : 10.04.2025

Accepted/Kabul: 30.04.2025

DOI: 10.21673/anadoluklin.1673127

Corresponding author/Yazışma yazarı

Abdusselam Şekerci

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç  
Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.  
E-mail: dr.asekerici@gmail.com

## ORCID

Abdusselam Şekerci: 0000-0002-5849-7545  
Gökhan Bağcı: 0000-0003-4554-2391  
Hande Küçük Kurtulgan: 0000-0001-9172-3244  
Ferhan Candan: 0000-0002-6648-6053

## INTRODUCTION

Androgenic alopecia (AGA) is a disease characterized by androgen-induced hair loss in individuals with a genetic predisposition. In AGA, androgens cause the miniaturization of hair follicles that are genetically predisposed to alopecia. This miniaturization is observed in areas that are more sensitive to androgen effects, such as the frontotemporal region and vertex in males and the top of the head in females (1). In addition to genetic and hormonal factors, micronutrient deficiencies, microinflammation, and psychological stress also contribute to the pathogenesis of AGA (2).

The imbalance between free radical or reactive oxygen species production and protective antioxidant systems is referred to as “oxidative stress”. While numerous studies in the literature have explored oxidative stress and GST enzyme levels in androgenic alopecia, the association between GST gene polymorphisms and AGA has not yet been investigated. In a study by Prie et al., decreased TAS and increased malondialdehyde levels in plasma samples of AGA patients were considered indicators of oxidative stress in these individuals (3).

The findings of studies examining the relationship between hypertension and AGA are inconsistent; while some studies have identified a strong association between AGA and hypertension, others have not shown such a relationship (4-6). The association of cardiovascular risk factors such as hypertension, smoking, and high body mass index (BMI) with AGA has been investigated; however, no study has simultaneously evaluated hypertension, oxidative stress, and GST gene polymorphism in AGA.

In this study, we aimed to investigate the association of GST gene polymorphism with total oxidative stress, total antioxidant capacity, and blood pressure in androgenic alopecia.

## METHODS

### *Participants*

This cross-sectional study was conducted at Cumhuriyet University Faculty of Medicine Hospital. Male individuals with androgenic alopecia, including patients who applied to the internal medicine outpatient clinic, their relatives, hospital staff, and medical faculty students, were included in the study. The Hamilton-

Norwood classification was used for the diagnosis and grading of androgenic alopecia (Figure 1) (7).

Exclusion criteria included being female, the absence of androgenic alopecia findings, and a known history of chronic diseases such as diabetes mellitus and chronic kidney disease. A detailed medical history was obtained for each participant. The study evaluated age, family history, smoking status, BMI, 24-hour ambulatory blood pressure, GST gene polymorphism, serum total antioxidant capacity, total oxidative stress, serum triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), creatinine, and complete blood count.

Informed consent was obtained from all volunteers, and approval was granted by the Cumhuriyet University Clinical Research Ethics Committee (date: 04.06.2013, decision no: 2013-06/04). This research was funded by the Cumhuriyet University Scientific Research Projects Coordination Unit (project no: T-591).

### *Total genomic DNA isolation from peripheral blood*

Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples using the GeneMATRIX Quick Blood DNA Purification Kit (EURX). Peripheral complete blood was collected in EDTA tubes, and both patient and control samples were stored at -20°C until analysis. Total genomic DNA was isolated from each blood sample prior to mutation analysis.

### *Detection of GSTT1 and M1 genotypes by multiplex PCR*

The PCR reaction mixture was prepared in a total volume of 25 µl, consisting of 0.100 µg DNA, 0.25 µmol/l dNTP, 0.4 µmol/l GSTM1 primer, 0.8 µmol/l GSTT1 primer, 0.8 µmol/l albumin primer, 5 µl of 10× buffer, 2 mmol/l MgCl<sub>2</sub>, and 0.5 U DNA Taq polymerase (Fermentas, Lithuania).

PCR amplification was performed under the following conditions: an initial denaturation at 95°C for 15 minutes; followed by 35 cycles of denaturation at 94°C for 1 minute, annealing at 58°C for 1 minute, and extension at 72°C for 1 minute; and a final extension step at 72°C for 10 minutes. The amplified products were subsequently visualized on a 2% agarose gel.

For each sample, the presence of the albumin band was first confirmed. In samples where the albumin band was present, the presence of GSTT1 and GSTM1 bands indicated that the gene was intact, whereas their absence suggested a deletion.

### **Determination of GSTP1 Exon 5 I1e105Val and Exon 6 Ala114Val Polymorphisms by PCR-RFLP Method**

PCR amplification was performed under the following conditions: an initial denaturation at 94 °C for 5 minutes, followed by five cycles in which the annealing temperature was decreased by 1 °C per cycle (94 °C for 30 seconds, 64 °C for 30 seconds, and 72 °C for 30 seconds). This was followed by an additional 25 cycles at 94 °C for 30 seconds, 59 °C for 30 seconds, and 72 °C for 30 seconds.

The polymerase chain reaction yielded PCR products of 433 bp for exon 5 and 420 bp for exon 6. The exon 5 PCR product was digested with 5 units of BsmAI (Fermentas, Lithuania), and the exon 6 PCR product was digested with AclI (Fermentas, Lithuania) restriction endonucleases at 37 °C for 16 hours. Following restriction digestion, the resulting fragments were subjected to electrophoresis on a 3% agarose gel.

### **Blood pressure measurement**

Blood pressures of the patients were measured with a 24-hour ambulatory BP monitor.

### **Total antioxidant status (TAS)**

TAS levels were measured using commercial kits provided by Rel Assay Diagnostics. Trolox, a water-soluble analog of vitamin E, served as the calibration standard, and the results were expressed in mmol Trolox equivalents per liter.

### **Total oxidative stress (TOS)**

TOS levels were determined using commercial kits from Rel Assay Diagnostics. Hydrogen peroxide was employed as the calibration standard, and the results were expressed in micromoles of hydrogen peroxide equivalents per liter ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  equiv./L).

### **Oxidative stress index (OSI)**

For the calculation of the OSI, defined as the percent-

age ratio of TOS to TAS levels, TAS values originally expressed in mmol were converted to  $\mu\text{mol}$  to match the units used in the TOS assay. The OSI values were expressed in arbitrary units (AU) and computed using the following formula:

$$\text{OSI} = [\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L})] \times 100$$

### **Statistical analysis**

The data obtained from our study were uploaded to the Statistical Package for the Social Sciences package program version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). When the assumptions for parametric tests were met (Kolmogorov-Smirnov test), the significance test for the difference between two means and analysis of variance (ANOVA) were applied. When parametric test assumptions were not met, the Mann-Whitney U test, Chi-square test, Kruskal-Wallis test, and the correlation analysis were used. The significance level was set at 0.05.

## **RESULTS**

The study included 43 individuals with androgenic alopecia, with a mean age of  $35.09 \pm 10.51$  years (range: 21–62 years). A family history of androgenic alopecia was present in 39 (90.6%) individuals. Only one participant had a history of coronary artery disease. No significant correlation was found between smoking status or BMI and the stages of androgenic alopecia. However, BMI was elevated ( $>25 \text{ kg/m}^2$ ) in 26 (60.4%) individuals. The parameters assessed in the study are presented in Table 1.

The GSTT1 gene was present in 30 out of 43 participants (69.8%). Likewise, the GSTM1 gene was found in 27 subjects (62.8%), while 16 (37.2%) lacked this genetic variant.

A normal GSTP1 A114V genotype was observed in 37 participants (86%), while 6 (14%) exhibited a heterozygous polymorphism. No homozygous polymorphism was detected. For the GSTP1 I105V gene, a normal genotype was found in 23 participants (53.5%), whereas 17 (39.5%) showed a heterozygous polymorphism and 3 (7%) a homozygous polymorphism.

Comparing TOS, TAS, and blood pressure parameters between those with and without GSTT1 polymor-

**Table 1.** Demographic data, laboratory findings, and blood pressure measurements of the participants

|                                | <b>n</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> | <b>Mean</b> | <b>Standart Deviation</b> |
|--------------------------------|----------|----------------|----------------|-------------|---------------------------|
| Age (years)                    | 43       | 21             | 62             | 35,09       | 10,51                     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )       | 43       | 20,14          | 34,93          | 25,66       | 3,22                      |
| TOS (μmol/L)                   | 43       | 1,00           | 41,00          | 9,30        | 8,67                      |
| TAS (mmol/L)                   | 43       | 0,23           | 1,89           | 1,45        | 0,35                      |
| OSI (AU)                       | 43       | 0,11           | 3,02           | 0,66        | 0,62                      |
| Triglyceride (mg/dL)           | 43       | 52,00          | 463,00         | 149,02      | 85,04                     |
| Total cholesterol (mg/dL)      | 42       | 113,00         | 266,00         | 178,74      | 32,28                     |
| HDL (mg/dL)                    | 43       | 23,00          | 60,00          | 41,16       | 9,21                      |
| LDL (mg/dL)                    | 43       | 61,00          | 188,00         | 112,37      | 26,41                     |
| Creatinine (mg/dL)             | 43       | 0,60           | 1,20           | 0,89        | 0,14                      |
| WBC (10 <sup>3</sup> /μL)      | 42       | 4,90           | 12,10          | 6,90        | 1,70                      |
| Hemoglobin (g/dL)              | 42       | 13,60          | 17,70          | 16,13       | 0,88                      |
| Platelet (10 <sup>3</sup> /μL) | 42       | 153,00         | 332,00         | 247,48      | 48,18                     |
| Systolic BP (mmHg)             | 40       | 99,00          | 138,00         | 116,92      | 8,34                      |
| Diastolic BP (mmHg)            | 40       | 60,00          | 97,00          | 73,65       | 7,26                      |
| Pulse (bpm)                    | 40       | 58,00          | 111,00         | 75,55       | 10,70                     |

n: Number, BMI: Body Mass Index, TOS: Total Oxidative Stress, TAS: Total Antioxidant Status, OSI: Oxidative Stress Index, AU: Arbitrary Units, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, WBC: White Blood Cell, BP: Blood Pressure, bpm: beats per minute

**Table 2.** Comparison of TOS, TAS, systolic, and diastolic blood pressure values with GSTT1

| <b>GSTT1</b>   | <b>TOS</b><br>x±S | <b>TAS</b><br>x±S | <b>Systolic BP</b><br>x±S | <b>Diastolic BP</b><br>x±S |
|----------------|-------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>Present</b> | 9.56 ± 8.11       | 1.49 ± 0.36       | 117.22 ± 9.36             | 73.62 ± 7.75               |
| <b>Null</b>    | 8.69 ± 10.18      | 1.34 ± 0.32       | 116.31 ± 5.96             | 73.69 ± 6.34               |
| <b>p</b>       | 0.313             | 0.112             | 0.750                     | 0.980                      |

TOS: Total Oxidative Stress, TAS: Total Antioxidant Status, GSTT1: Glutathione S-transferase T1, BP: Blood Pressure

**Table 3.** Comparing of TOS, TAS, systolic, and diastolic blood pressure values with GSTM1

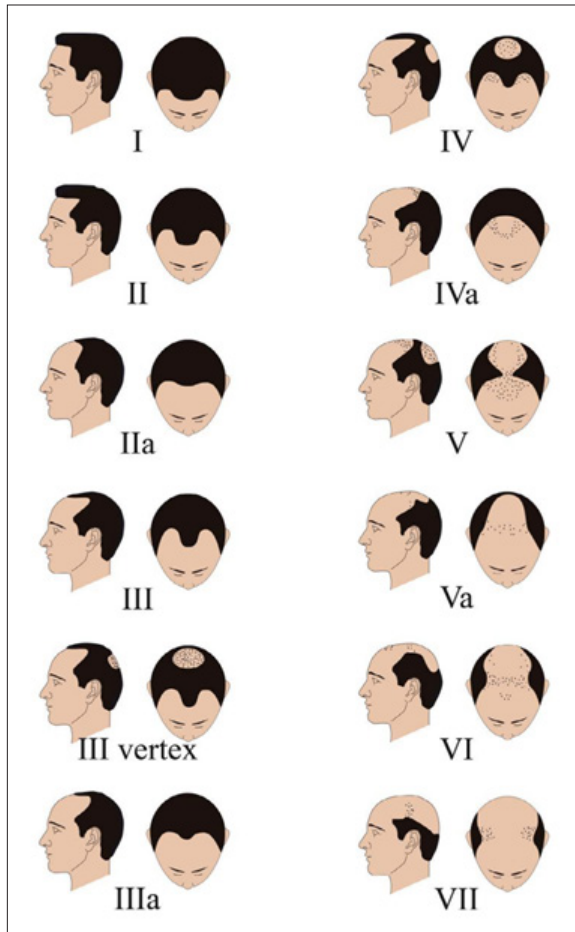
| <b>GSTM1</b>   | <b>TOS</b><br>x±S | <b>TAS</b><br>x±S | <b>Systolic BP</b><br>x±S | <b>Diastolic BP</b><br>x±S |
|----------------|-------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>Present</b> | 9.11 ± 7.69       | 1.47 ± 0.36       | 116.58 ± 9.36             | 74.57 ± 7.60               |
| <b>Null</b>    | 9.62 ± 10.39      | 1.41 ± 0.34       | 117.57 ± 6.25             | 71.92 ± 6.50               |
| <b>p</b>       | 0.659             | 0.479             | 0.724                     | 0.277                      |

TOS: Total Oxidative Stress, TAS: Total Antioxidant Status, GSTM1: Glutathione S-transferase M1, BP: Blood Pressure

**Table 4.** Comparison of TOS, TAS, systolic, and diastolic blood pressure values with GSTP1 A114V

| <b>GSTP1 A114V</b>        | <b>TOS</b><br>X±S | <b>TAS</b><br>x±S | <b>Systolic BP</b><br>x±S | <b>Diastolic BP</b><br>x±S |
|---------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>Normal</b><br>(n=37)   | 8.51 ± 11.04      | 1.43 ± 0.37       | 117.06 ± 8.77             | 74.45 ± 7.38               |
| <b>Heterozygous</b> (n=6) | 14.16 ± 12.92     | 1.52 ± 0.17       | 116.00 ± 4.74             | 68.00 ± 2.44               |
| <b>p</b>                  | p = 0.140         | p = 0.888         | p = 0.795                 | p = 0.062                  |

TOS: Total Oxidative Stress, TAS: Total Antioxidant Status, GSTP1: Glutathione S-transferase P1, BP: Blood Pressure



**Figure 1.** Clinical classification of male-pattern hair loss according to the Hamilton-Norwood scale.

phism showed no statistically significant differences ( $p>0.05$ ). Total antioxidant status (TAS) was lower in participants with the GSTT1 null genotype than in those with the functional GSTT1 gene. Although not statistically significant ( $p=0.112$ ), antioxidant capacity tended to decrease when both GSTT1 alleles were deleted (Table 2).

When comparing TOS, TAS, systolic, and diastolic blood pressure values between individuals with and without the GSTM1 polymorphism, no significant differences were found ( $p>0.05$ ) (Table 3).

Regarding GSTP1 I105V, a significant difference in TOS values was observed ( $p=0.02$ ). However, the expected outcome is that individuals with the homozygous genotype should have higher TOS levels than those with the normal genotype. Therefore, the results were not considered meaningful. Pairwise comparisons revealed significant differences involving the ho-

mozygous group when compared with both the normal and heterozygous groups ( $p<0.05$ ). In contrast, the difference between the normal and heterozygous groups was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

For GSTP1 I105V, comparisons of TAS, systolic, and diastolic blood pressure values revealed no statistically significant differences ( $p>0.05$ ). Similarly, for GSTP1 A114V, no significant differences were observed in TOS, TAS, systolic, or diastolic blood pressure values. While these findings did not reach statistical significance, individuals with the heterozygous genotype (those with the polymorphism) exhibited higher TOS levels ( $14.16 \pm 12.92$ ) compared to those with the normal genotype ( $8.51 \pm 11.04$ ) (Table 4).

The oxidative stress index was also compared across androgenetic alopecia stages, and a positive correlation was identified ( $r=0.14$ ). Despite the lack of statistical significance, the presence of this positive correlation suggests a trend toward increasing oxidative stress levels with advancing AGA stage.

## DISCUSSION

In this study, total oxidative stress (TOS), total antioxidant status (TAS), systolic, and diastolic blood pressure values did not differ significantly across the GSTT1, GSTM1, GSTP1 I105V, and GSTP1 A114V genotypes. However, TOS levels were higher in individuals with the GSTP1 A114V heterozygous genotype (indicative of the presence of polymorphism) compared to those with the wild-type genotype. Additionally, TAS levels were lower in individuals with the GSTT1 null genotype (homozygous deletion of the gene) compared to those carrying the GSTT1 gene, although this difference did not reach statistical significance. These findings suggest that GST gene polymorphisms may be associated with increased TOS and reduced TAS in androgenic alopecia.

Similarly, significant associations between oxidative stress and GST gene polymorphisms have been reported in studies on alopecia areata, coronary artery disease, hypertriglyceridemia, and hepatocellular carcinoma (8-11).

When patients were stratified according to the Hamilton-Norwood classification and compared in



terms of oxidative stress index, no statistically significant differences were observed. However, a consistent trend was noted, suggesting that oxidative stress levels tend to increase with advancing stages of AGA. Although this relationship could not be conclusively demonstrated due to the limited number of patients in each stage, it warrants further investigation in studies with larger and more evenly distributed sample sizes across all stages. While certain studies have examined the association between AGA stages and oxidative stress without identifying a significant link, others have proposed that oxidative stress may contribute to the pathogenesis of AGA (12–15). As research in this area advances, it is expected that more consistent and comprehensive findings will emerge.

The majority of patients with androgenic alopecia in our study (90.6%) reported a positive family history. This finding reinforces the hypothesis that genetic factors play a critical role in the pathogenesis of the condition (16,17). Although a family history of AGA increases an individual's risk, the absence of such a history does not exclude the possibility of developing the condition. While an autosomal dominant inheritance pattern with variable penetrance is commonly proposed, not all cases conform to this model, suggesting the involvement of polygenic and environmental factors as well (18,19).

Body mass index (BMI) assessment of individuals with AGA revealed that more than half (53.4%) were classified as overweight. When compared to national data on Turkish men, where the prevalence of overweight is reported to be between 25.9% and 40.4%, the higher proportion of overweight individuals among those with androgenic alopecia is notable (20,21). Given the mean age of the study population ( $35.09 \pm 10.51$  years), it can be inferred that they belong to a relatively young age group and may be at increased risk of developing obesity later in life. Therefore, early lifestyle interventions targeting weight management may be advisable for overweight individuals with androgenic alopecia.

A major limitation of this study is the small sample size, compounded by the lack of a control group consisting of healthy individuals without androgenic alopecia.

## CONCLUSION

In this study, which investigated the relationship between GST gene polymorphism, total antioxidant capacity, and blood pressure changes in patients with androgenic alopecia, our findings suggest that GST gene polymorphism may be associated with increased oxidative stress and reduced total antioxidant capacity. However, further research is warranted to better understand this relationship.

## Acknowledgement

This study is derived from a medical residency thesis conducted by the authors as part of their specialty training in the Faculty of Medicine.

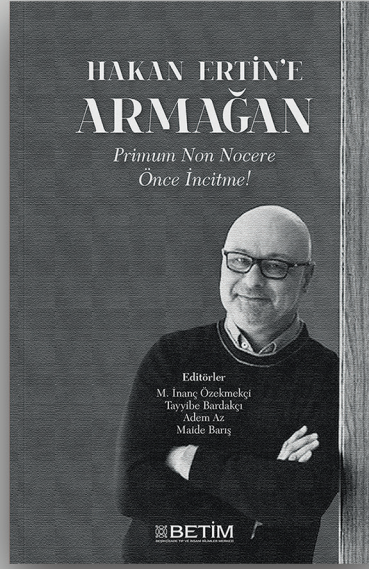
## Conflict of interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that this study was financially supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Cumhuriyet University.

## REFERENCES

1. Ntshingila S, Oputu O, Arowolo AT, Khumalo NP. Androgenetic alopecia: An update. *JAAD Int.* 2023;13:150-8.
2. Oiwoh SO, Enitan AO, Adegbosin OT, Akinboro AO, Onayemi EO. Androgenetic Alopecia: A Review. *Niger Postgrad Med J.* 2024;31(2):85-92.
3. Prie BE, Iosif L, Tivig I, Stoian I, Giurcaneanu C. Oxidative stress in androgenetic alopecia. *J Med Life.* 2016;9(1):79-83.
4. Danesh-Shakiba M, Poorolajal J, Alirezaei P. Androgenetic Alopecia: Relationship to Anthropometric Indices, Blood Pressure and Life-Style Habits. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2020;13:137-43.
5. Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V. Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol.* 2007;17(3):220-2.
6. Vayá A, Sarnago A, Ricart JM, López V, Martínez-Triguero ML, Laiz B. Inflammatory markers and Lp(a) levels as cardiovascular risk factors in androgenetic alopecia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;61(3):471-7.
7. Henne SK, Nöthen MM, Heilmann-Heimbach S. Male-pattern hair loss: Comprehensive identification of the associated genes as a basis for understanding pathophysi-

- ology. *Med Genet.* 2023;35(1):3-14.
8. Cilingir O, Saracoglu Z, Durak Aras B, et al. Glutathione S-Transferases M1/T1 and P1 Polymorphisms in Patients with Alopecia Areata. *IJRSMHS.* 2018;3(2):20-27.
9. Tang JJ, Wang MW, Jia EZ, et al. The common variant in the GSTM1 and GSTT1 genes is related to markers of oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease: a case-only study. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):405-10.
10. Maciel SS, Pereira Ada C, Silva GJ, Rodrigues MV, Mill JG, Krieger JE. Association between glutathione S-transferase polymorphisms and triglycerides and HDL-cholesterol. *Atherosclerosis.* 2009;206(1):204-8.
11. Elofey SGH, Shafik NF, Radwan NH, et al. Relation between GSTP1 polymorphism and oxidative stress in patients with hepatocellular carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2020;32(1):38.
12. Toruan EWL, Simanungkalit R, Yosi A. Differences of Superoxide Dismutase (SOD) Enzyme Levels Based on the Severity of Androgenetic Alopecia in Men. *IJSRP.* 2020;10(1):9734.
13. Upton JH, Hannen RF, Bahta AW, Farjo N, Farjo B, Philippott MP. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1244-52.
14. Tantawy M, Khabir AA, Mahsoub N, Zohdy M. Serum Paroxonase 1 level may be an Indicator and Predictor of the Severity of Androgenetic Alopecia. *Int J Trichology.* 2021;13(6):26-31.
15. Ibrahim Y, Hamed A, Saeed A, Abd El Khalik G, Behiry E. Evaluation of oxidative stress markers in Androgenetic Alopecia Patients. *Benha J Appl Sci.* 2023;8(12):105-10.
16. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine.* 2017;57(1):9-17.
17. Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, et al. Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1489-96.
18. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann N Y Acad Sci.* 1951;53(3):708-28.
19. Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an autosomal dominant disorder. *Am J Med.* 1995;98(1a):95-8.
20. Hatemi H, Yumuk VD, Turan N, Arik N. Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord.* 2003;1(4):285-90.
21. Institute TS. Turkey Health Survey 2022 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Health-Survey-2022-49747&dil=2>].



# HAKAN ERTİN'E ARMAĞAN

*Primum Non Nocere*  
*Önce İncitme!*

**Editörler**

M. İnanç Özekmekçi, Tayyibe Bardakçı  
Adem Az, Maide Barış

Hakan Ertin, akademide eşine az rastlanır incelikte ve bilgelikte, merhametli, anlayışlı, öğrencisine her zaman vakti olan, yeri geldiğinde yakın bir arkadaş, yeri geldiğinde bir baba, ama her zaman en sevilen hocalardan biri oldu. Türkiye'nin ilk ve halihazırda tek tıpta insan bilimleri merkezi olan Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi - BETİM'i kurdu. BETİM'de çok sayıda etkinlik, dersler, çalıştaylar düzenlenmesinde, "tıpta insan bilimleri" ve "biyoetik" alanlarının ülkemizde duyulmasında çok önemli bir rol üstlendi. Öğrencilerine sürekli tıbbın öznesinin olduğu kadar nesnesinin de 'insan' olduğunu vurguladı. Tıbbın ilk kuralı "*primum non nocere*", yani "önce zarar verme" Hakan Hocamızın hem öğrencilerine öğrettiği hem de kendi hayatında titizlikle uyguladığı bir ilkeydi. Ve bu ilkenin maddi boyutu kadar manevi boyutunun da önem taşıdığının bilincindeydi. Hakan Hoca, modern hayatın empoze ettiği kalp kırıp kırmadığını önemsemeyen benmerkezci ve pragmatik tutuma inat, hayatı boyunca, incinse de incitmemek için gayret etti. Biz de bu yüzden ona armağan ettiğimiz bu kitapta, hocamızın bu düsturunu bir rehber kabul ederek "önce incitme!" dedik.

BETİM KİTAPLIĞI

# Alzheimer hastalığındaki nöropsikiyatrik semptomların yönetiminde güncel gelişmeler: Sistemik derleme

Current developments in the management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's Disease: A systematic review

## Öz

Alzheimer hastalığı, bilişsel ve işlevsel bozulmalarla birlikte yaygın olarak nöropsikiyatrik semptomları içeren ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur. Bu semptomlar arasında ajitasyon, depresyon ve anksiyete belirtileri, halüsinasyonlar, sanrılar, uyku bozuklukları ve davranışsal değişiklikler bulunmaktadır. Tedavide farmakoterapi, psikososyal müdahaleler ve çevresel düzenlemelerin bir kombinasyonu kullanılmaktadır. Nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar önemli bir yer tutar. İlaç tedavisi gerekli olsa da psikososyal ve çevresel düzenlemeler de kritik öneme sahiptir ve genellikle ilaç tedavisinden önce veya ilaç tedavisiyle birlikte uygulanmalıdır. Tedavide kullanılan ilaçlar arasında kolinesteraz inhibitörleri, NMDA reseptör antagonistleri, antipsikotikler, antidepresanlar ve anksiyolitikler bulunmaktadır. Bununla birlikte, farmakoterapinin yan etkileri ve etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Psikososyal müdahaleler arasında eğitim, destek grupları, davranışsal terapiler ve ortam değişiklikleri yer almaktadır. Ayrıca, hasta ve bakım verenler için kaynakları kolaylaştırmak ve desteklemek önemlidir. Bu semptomların yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir ve bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmalıdır. Sonuç olarak, Alzheimer hastalığında nöropsikiyatrik semptomların etkili bir şekilde tedavi edilmesi ve yönetilmesi, hasta yaşam kalitesini ve bakım deneyimini önemli ölçüde artırabilir. Bu derleme çalışmasında Alzheimer hastalarında görülen nöropsikiyatrik semptomların patofizyolojisi, tanı ve güncel tedavi algoritmaları hakkında güncel literatür bilgileri ile tartışılacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Alzheimer hastalığı; demans; nöropsikiyatri; tedavi

## Abstract

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder that commonly involves neuropsychiatric symptoms along with cognitive and functional impairments. These symptoms include agitation, symptoms of depression and anxiety, hallucinations, delusions, sleep disturbances, and behavioral changes. A combination of pharmacotherapy, psychosocial interventions and environmental regulations are used in treatment. Nonpharmacological approaches play an important role in the treatment of neuropsychiatric symptoms. Although drug therapy is necessary, psychosocial and environmental adjustments are also critical and should generally be implemented before or in conjunction with drug therapy. Medications used include cholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists, antipsychotics, antidepressants and anxiolytics. However, side effects and effectiveness of pharmacotherapy should be considered. Psychosocial interventions include education, support groups, behavioral therapies, and environment changes. Additionally, it is important to facilitate and support resources for patients and caregivers. A multidisciplinary approach is required in the management of these symptoms and an individualized treatment plan should be created. In conclusion, effectively treating and managing neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease can significantly improve patient quality of life and experience of care. In this review study, the pathophysiology of neuropsychiatric symptoms seen in Alzheimer's patients will be discussed with current literature information about diagnosis and current treatment algorithms.

**Keywords:** Alzheimer's Disease; dementia; neuropsychiatry; treatment

## Doğançan Sönmez<sup>1</sup>, Çiçek Hocaoglu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

<sup>2</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Rize

Geliş/Received : 01.05.2024

Kabul/Accepted: 29.07.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1476946

**Yazışma yazarı/Corresponding author**

**Doğançan Sönmez**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

## ORCID

Doğançan Sönmez: 0000-0003-0937-8264

Çiçek Hocaoglu: 0000-0001-6613-4317

## GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), yaşlanma ve bilişsel bozukluk alanında en yaygın nörodejeneratif bozukluktur. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm yetişkinler arasında altıncı sırada ölüm nedeni olup, dünya çapında 65 yaş üstü yetişkinlerde beşinci sıradadır. 2023 itibarıyla, ABD'de 65 yaş üstü yaklaşık 9 kişiden 1'ine AH tanısı konmuştur (1,2). Nöropsikiyatrik Semptomlar (NPS) AH'de sıklıkla gözlenmekte olup, tüm Alzheimer hastalarının %97'sini etkilemektedir. Bu semptomlar, hastaların bakımını üstlenen kişiler üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır (2). AH'de NPS varlığı, daha şiddetli bilişsel gerilemenin ve hastalığın ilerleyişinin tipik bir belirtisidir ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (3). NPS'ler ayrıca günlük işlevler, yaşam kalitesi ve hastaneye yatış sıklığı ve süresi üzerinde önemli olumsuz etkilerle de ilişkilidir. Bu nedenle NPS'nin bakım verenler üzerinde de önemli bir olumsuz etkisi vardır (4). AH'nin artan prevalansı ve hastalığın önemli sosyoekonomik etkisi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hastalıkla ilgili daha fazla araştırmaya, erken tanıya ve hastalıkla ilişkili NPS'lerin daha etkili tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, bu semptomların çeşitli klinik görünümünün daha iyi anlaşılması, doğru tanı ve tedaviyle yönetilmesi hem hasta hem de bakım verenlerin önemli bir ihtiyacıdır. Bu derleme çalışmasında Alzheimer hastalarında görülen nöropsikiyatrik semptomların patofizyolojisi, tanı ve tedavi algoritmaları güncel literatür bilgileri ile tartışılacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Alzheimer hastalığında görülen nöropsikiyatrik semptomların tedavisindeki güncel gelişmeleri araştıran sistematik bir gözden geçirme çalışmasıdır. Literatür taramasını sistematik ve yapılandırılmış bir şekilde incelemek için Sistematik İncelemeler ve MetaAnaliz Protokolleri için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri (PRISMA) rehberinden faydalanılmıştır. PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında "Alzheimer", "nöropsikiyatrik semptomlar" ve "tedavi" anahtar kelimeleri kullanılarak literatür taraması yapılmıştır. Çalışmanın çağdaş ve güncel verileri sunması amacıyla 2014 yılı ve sonrasında yayımlanan makaleler derlemeye alınmıştır.

Dâhil edilme kriterleri; (a) çalışmaların farmakolojik araştırma makalesi olması, (b) İngilizce ve Türkçe yazılmış olması ve (c) tam metne erişimdir. Hariç tutma kriteri olarak, (a) çalışmaların incelemeler, meta-analizler, derlemeler, kitap bölümleri, tartışmalar, haber makaleleri vb. içermesi, (b) İngilizce ve Türkçe dışındaki dillerde yazılmış olması ve (c) yalnızca özet veya başlığa erişilmesi. Sistematik derlemeye ilişkin literatür taramasının akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.

## BULGULAR

Başlangıçta elde edilen 1063 kaynağın sonunda, araştırma kriterlerine göre 29 tane randomize kontrollü ve 1 tane retrospektif toplam 30 çalışma seçilmiştir (Şekil 1). Alzheimer hastalığındaki nöropsikiyatrik semptomlar üzerine etkinliği araştırılan farmakolojik çalışmaların ayrıntıları ve önemli sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

## EPİDEMİYOLOJİ

NPS, AH olan hastalarda oldukça yaygındır ve bu durumdaki bireylerin %97'sini etkilemektedir (2). En sık görülen NPS'ler arasında apati, depresyon, saldırganlık, anksiyete ve uyku bozuklukları yer alır (5). Bu semptomların yaygınlığı ve şiddeti, hastalığın ilerlemesi ve bilişsel gerilemenin boyutuyla bağlantılıdır (2). Demansta NPS'nin uzunlamasına seyri, sanrılar, halüsinasyonlar, ajitasyon, anksiyete, ilgisizlik, disinhibisyon, sinirlilik ve anormal motor davranışlar gibi belirli semptomların zamanla artma eğiliminde olduğunu göstermektedir (6). Bunun aksine, depresyon, öfori, gece davranışları ve iştah bozuklukları üç yıllık bir süre içinde önemli ölçüde artmamaktadır (6). Erken başlangıçlı AH, geç başlangıçlı AH'ye kıyasla daha yüksek depresyon prevalansı ile ilişkilidir ve nöropsikiyatrik semptomların ilerlemesi bu iki grup arasında farklılık gösterir (7). Dahası, NPS'nin varlığı yalnızca AH'nin demans evrelerinde değil, aynı zamanda hafif bilişsel bozukluk (HBB) gibi daha hafif formlarda da yaygındır. HBB'li bireylerin önemli bir kısmı depresyon, apati ve sinirlilik gibi semptomlar sergileyebilmektedir (8).

NPS'nin gidişatı, AH klinik spektrumu boyunca heterojen görünmektedir ve zaman içinde bireyler



arasında büyük farklılıklar gözlenmektedir. Bilişsel işlevsellik tekdüze, kademeli bir düşüş gösterirken, NPS doğrusal bir ilerleme izlememektedir; bu, AH'nin seyri sırasında NPS'nin ve bilişsel semptomların gelişiminin farklı olabileceğini göstermektedir (9). Özetle NPS, hastalığın farklı evreleri ve formları boyunca değişen prevalans ve ilerleme modelleri ile AH'de yaygın ve ciddi bir sorundur. Bu semptomlar morbiditeyi, mortaliteyi, bakıcı yükünü ve sağlık harcamalarını önemli ölçüde etkileyerek bunların zamanında tespit edilmesi ve yönetilmesinin önemini vurgulamaktadır (2).

## ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

AH'de NPS'lerin patofizyolojisi çok faktörlüdür. Nörodejeneratif süreçler, nörotransmitter dengesizlikleri ve beyin ağı işlev bozuklukları arasında karmaşık etkileşimler mevcuttur. Ön singulat korteks, çeşitli NPS'lerde yaygın olarak hasar görür ve prefrontal korteks, özellikle de orbitofrontal korteks, çoğu NPS'de kritik öneme sahiptir. Belirli devreler belirli semptomlarla ilişkilidir: Ön singulat-subkortikal devre apatiyle, frontal-limbik devre depresyonla ve amigdala devresi anksiyeteye ilişkilidir (10). Serotonin, dopamin ve norepinefrin sistemlerindeki değişiklikleri de içeren monoaminerjik değişiklikler AH'deki kanıtı yüksek bulgulardır ve gözlenen birçok NPS'yi açıklayabilir (11). AH'de psikoz riski, katekol-O-metiltransferaz ve neuregulin-1 gibi şizofrenide de rol oynayan genler tarafından artırılabilir. Ek olarak, kolinerjik eksikliklerin Lewy cisimcikli demanstaki psikozda da rol oynadığı düşünülmektedir ve bu da Alzheimer ile ilgili olabilir (11).

Nörogörüntüleme çalışmaları, NPS'nin altında yatan beyin ağlarını veya devrelerini tanımlamıştır; AH'deki ajitasyon, frontal korteks, anterior singulat korteks, posterior singulat korteks, amigdala ve hipokampusun yapısı ve işlevindeki eksikliklerle ilişkilidir. Apati, diğerlerinin yanı sıra frontal korteks, anterior singulat korteks ve orbitofrontal korteks ile ilişkilidir (12). Sanrılar, sol frontal lob ve sağ frontoparietal kortekste azalmış gri madde yoğunluğuyla ilişkilendirilmiştir (13). Amiloid patolojisi ve serebral mikro kanamalar, NPS'nin bilişsel bozukluklar ve nörodejenerasyon ile ilişkilerini modüle eden amiloid-beta (A $\beta$ ) patolojisi ile farklı NPS alt sendromlarıyla ilişki-

lendirilmiştir (14). A1, A2A ve P2X7 gibi reseptörleri içeren purinerjik sinyal sistemi, AH'nin patofizyolojisinde yer almıştır (15).

## TANI

AH'nin şiddeti yıllar geçtikçe giderek kötüleşen sinsi bir başlangıca sahiptir. Semptomların ilerleme hızı ve ortaya çıkışı bireyler arasında farklılık gösterir ancak klasik olarak görülen birçok semptom vardır. Başlangıç semptomları genellikle daha bilişsel temellidir ve çoğunlukla yeni anılar oluşturmaya ilgili hafızanın yönlerini içerir. Bu semptomları tipik olarak görsel-uzaysal işlev, muhakeme, dil ve dikkatteki eksiklikler takip eder (16). Hastalık ilerledikçe yürütücü işlevlerde artan bir azalmanın yanı sıra psikoz, depresyon, anksiyete, ajitasyon, saldırganlık ve ilgisizlik gibi NPS'nin gelişimi de vardır. Önceleri yalnızca geç evre hastalıkta ortaya çıktığı düşünülürken, birçok çalışma bu semptomların birçok kişide teşhisten hemen sonra ortaya çıktığını göstermiştir (16). İlerleme devam ettikçe, bireyler temel günlük yaşam aktivitelerini ve diğer günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmekte daha az becerikli hale gelirler. Hastalarda inkontinans geliştikçe ve ekstrapiramidal semptomları ortaya çıkınca hastalar bakıcılara giderek daha fazla bağımlı hale gelirler. Teşhis konulduktan sonra AH'nin şiddeti 3-10 yıl boyunca artmaya devam edecektir. AH'nin son aşaması, tam bir biliş kaybı, oryantasyon bozukluğu ve dil kaybıdır ve sonunda anoreksi, kaşeksi ve ölümle sonuçlanan bitkisel hayata yakın bir duruma yol açar. Kliniğin sinsi seyretmesi ve mevcut durumun hasta ve bakım verenler tarafından hemen kabullenilmemesi sonraki süreçler için olumsuz sonuçlarla karşı karşıya kalınmasına sebep olur.

AH'de NPS'lerin tanısı öncelikle klinikdir ve başka nedenlere atfedilemeyen davranışsal ve psikolojik semptomların tanımlanmasını içerir. Nöropsikiyatrik Envanter bu semptomları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir araçtır (17). Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans ile yapısal görüntüleme, AH'ye özgü atrofi paternlerini ortaya çıkararak tanıyı destekleyebilir, ancak bunlar NPS'ye özgü değildir (17). Amiloid veya tau patolojisi için PET taramaları gibi ileri görüntüleme teknikleri de bilgilendirici olabilir ancak rutin klinik uygulamada daha az kullanı-

Tablo 1. Çalışmaların özeti

| Çalışma                    | İlaç                                                  | Örneklem | Çalışma Dizayını | Çalışma süresi | Sonuçlar                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|-------------------------------------------------------|----------|------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tsai ve ark. 2014          | Sarkozin                                              | 30       | RKÇ              | 8 hafta        | Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Nöropsikiyatri Envanterinde anlamlı bir farklılık saptandı.                                                                                                                                      |
| Wade ve ark. 2014          | Melatonin                                             | 80       | RKÇ              | 28 hafta       | Melatonin ile tedavi edilen hastalarda uyku verimliliği arttı.                                                                                                                                                                               |
| Ballard ve ark. 2014       | Memantin                                              | 199      | RKÇ              | 24 hafta       | Bristol Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ve Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanterinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.                                                                                                                         |
| van den Elsen ve ark. 2015 | Tetrahidrokanabinol                                   | 24       | RKÇ              | 21 gün         | Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri ve Yaşam Kalitesi-Alzheimer Hastalığı ölçeğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.                                                                                                                        |
| Cummings ve ark. 2015      | Dekstrometorfan-kinidin                               | 220      | RKÇ              | 10 hafta       | Dekstrometorfan-kinidin ile tedavi edilen hastaların nöropsikiyatri envanteri ajitasyon ve saldırganlık skorlarında azalma görüldü.                                                                                                          |
| Leonpacher ve ark. 2016    | Sitalopram                                            | 186      | RKÇ              | 9 hafta        | Sanırlar, kaygı ve sinirlilik göstermelerinin rapor edilme olasılığı önemli ölçüde daha düşüktü.                                                                                                                                             |
| Choe ve ark. 2016          | Essitalopram                                          | 74       | RKÇ              | 52 hafta       | Cornell Demans Depresyon Ölçeği skorlarında anlamlı bir fayda sağlandı.                                                                                                                                                                      |
| Bloniecki ve ark. 2017     | Risperidon                                            | 83       | RKÇ              | 12 hafta       | Risperidon ile tedavi edilen hastalarda BOS Aβ1-42 düzeyleri takipte önemli ölçüde azalmıştır.                                                                                                                                               |
| Nave ve ark. 2017          | Sembragilin                                           | 542      | RKÇ              | 52 hafta       | Alzheimer hastalığında Davranışsal Patoloji Sıklık Ağırlıklı Şiddet Ölçeği skorlarında anlamlı farklılık saptandı.                                                                                                                           |
| Furukawa ve ark. 2017      | Yokukansan                                            | 145      | RKÇ              | 12 hafta       | Nöropsikiyatrik Envanter Kısa Anket Formu ajitasyon/saldırganlık alt ölçek puanında anlamlı bir farklılık saptandı.                                                                                                                          |
| Viscogliosi ve ark. 2017   | Sitalopram, Ketiypapin, Olanzapin                     | 75       | RKÇ              | 6 ay           | Sitalopram, AH'li bireylerde ajitasyonun tedavisi için iki atipik antipsikotikle karşılaştırıldığında benzer etkinlik ve daha az olumsuz sonuçlarla sonuçlandı.                                                                              |
| Fullerton ve ark. 2018     | PF-05212377 (SAM-760)                                 | 180      | RKÇ              | 12 hafta       | Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-bilişsel alt ölçeğinde ve Nöropsikiyatrik envanter toplam puanlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı.                                                                                             |
| Devanand ve ark. 2018      | Lityum                                                | 80       | RKÇ              | 12 hafta       | Nöropsikiyatrik Envanterdeki ajitasyon/saldırganlık ve psikoz alanı puanlarında anlamlı bir iyileşme saptandı.                                                                                                                               |
| Pirker-Kees ve ark. 2019   | SSRI, trazodon, atipik nöroleptikler benzodiazepinler | 309      | RKÇ              | 12 ay          | Trazodon başlandığında, yalnızca nöropsikiyatrik envanterde 6 ay sonra anlamlı düzeyde iyileşme gösterdi. Trazodonun davranışsal semptomların tedavisinde faydalı olabileceği sonucuna varıldı.                                              |
| Herrmann ve ark. 2019      | Nabilone                                              | 39       | RKÇ              | 14 hafta       | Cohen Mansfield Ajitasyon Envanteri ve Nöropsikiyatrik envanteri toplam ve bakıcı sıkıntısı anket ölçek sonuçlarında anlamlı bir farklılık saptandı. Nabilone ajitasyon için etkili bir tedavi olabilir.                                     |
| Ehrhardt ve ark. 2019      | Essitalopram                                          |          | RKÇ              | 24 hafta       | Ajitasyon üzerindeki etkinliği yeterli değildir.                                                                                                                                                                                             |
| Takemoto ve ark. 2020      | Sertralin, Essitalopram ve Nicergolin                 | 33       | RKÇ              | 3 ay           | Essitalopram tedavisi alan hastaların Geriatrik Depresyon Ölçeği skorunda sertralin tedavisi alan hastaların Apati Ölçeği skorunda başlangıça anlamlı bir iyileşme saptandı. Nicergolin alan hastalarda anlamlı bir değişiklik kaydedilmedi. |
| Maier ve ark. 2020         | Bupropion                                             | 108      | RKÇ              | 12 hafta       | Apatinin tedavisinde bupropiyon plaseboya üstün değildi.                                                                                                                                                                                     |
| Ballard ve ark. 2020       | Pimavanserin                                          | 169      | RKÇ              | 12 hafta       | Pimavanserin psikoz semptomları üzerindeki terapötik faydasına yanıt veren AH'li hastalar, yanıt vermeyenlerle karşılaştırıldığında ajitasyon ve saldırganlıkta da iyileşme yaşadılar.                                                       |
| Mintzer ve ark. 2021       | Metilfenidat                                          | 307      | RKÇ              | 6 ay           | Plaseboyla karşılaştırıldığında metilfenidat alan hastaların nöropsikiyatrik envanteri apati skorunda başlangıçtan 6 aya kadar daha büyük bir düşüş saptandı.                                                                                |
| Boada ve ark. 2021         | Albumin replasmanı                                    | 347      | RKÇ              | 14 ay          | Dil acıklığını ve işlem hızını geliştirdi. Kısa süreli sözel hafızayı önemli ölçüde geliştirdi. Nöropsikiyatrik semptomlarının ilerlemesi plaseboya benzerdi. Yaşam kalitesinin arttığı görüldü.                                             |

|                             |                            |     |     |          |                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|----------------------------|-----|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Banerjee ve ark. 2021       | Mirtazapin                 | 204 | RKÇ | 12 hafta | Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri skorlarında anlamlı bir iyileşme gözlemlenmedi.                                                                                                                         |
| Nirogi ve ark. 2022         | Masupirdinin (SUVN-502)    | 148 | RKÇ | 13 hafta | Post hoc analizler, masupirdinin AH'li hasta alt grubunda ajitasyon/saldırganlığı ve psikoza önemli ölçüde azalttığı saptandı.                                                                              |
| Malik ve ark. 2022          | Rosmarinus officinalis     | 64  | RKÇ | 30 gün   | R. officinalis'in ise diğer tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında depresyon ve anksiyeteyi önemli ölçüde azalttığını ortaya çıkardı.                                                                      |
| García-Alberca ve ark. 2022 | Tianeptin                  | 126 | RSÇ | 12 ay    | Tianeptin 12 ay sonra antidepresan etki gösterdi ve Cornell Demans Depresyon Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Nöropsikiyatrik Envanter-Depresyon alt ölçeğinde önemli iyileşme gösterdi. |
| Deliyannides ve ark. 2023   | Lityum                     | 77  | RKÇ | 12 hafta | BDNF seviyeleri anlamlı bir değişiklik göstermedi ve genel nöropsikiyatrik semptomlarda veya bilişsel işlevlerde iyileşme ile ilişkili değildi.                                                             |
| Lee ve ark. 2023            | Brexipirazol               | 345 | RKÇ | 12 hafta | Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri skoru istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi.                                                                                                                 |
| Banerjee ve ark. 2023       | Mirtazapin<br>Karbamazepin | 244 | RKÇ | 12 hafta | Mirtazapin ve karbamazepin demanstaki ajitasyon için klinik açıdan veya maliyet açısından (plaseboya kıyasla) etkili olmadığını göstermektedir.                                                             |
| Clark ve ark. 2023          | Brexipirazol               | 199 | RKÇ | 6 ay     | Metilfenidat ile tedavi edilen katılımcılarda 6 ay sonra plaseboya kıyasla apati dışında herhangi bir nöropsikiyatrik envanteri alanında klinik olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlenmedi.                  |
| Alva ve ark. 2024           | Pimavanserin               | 784 | RKÇ | 8 hafta  | Uyku Bozuklukları Envanteri ve Klinik Global İzlem skorlarında anlamlı bir düzelme saptandı.                                                                                                                |

\*RKÇ:Randomize kontrollü çalışma, RSÇ:Retrospektif çalışma, AH:Alzheimer hastalığı

lır (17). AH'de NPS tanısı koyarken bilişsel testler ve fonksiyonel değerlendirme de dahil olmak üzere tüm klinik bağlamın dikkate alınması önemlidir. Alzheimer şüphesi olan hastaları değerlendirirken, nöropsikiyatrik semptomların ilaç yan etkileri, diğer nörolojik veya psikiyatrik durumlar veya sistemik hastalıklar gibi diğer potansiyel nedenlerini dışlamak da çok önemlidir. NPS'nin varlığı AH'nin başlangıcını işaret edebilir ve hastalığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir, sıklıkla zaman içinde dalgalanır ve tekrarlanır (4). NPS ile AH patolojisi arasındaki ilişkinin yanı sıra bu semptomların bakım verenler üzerindeki etkisini anlamak, kapsamlı hasta yönetimi için önemlidir (4).

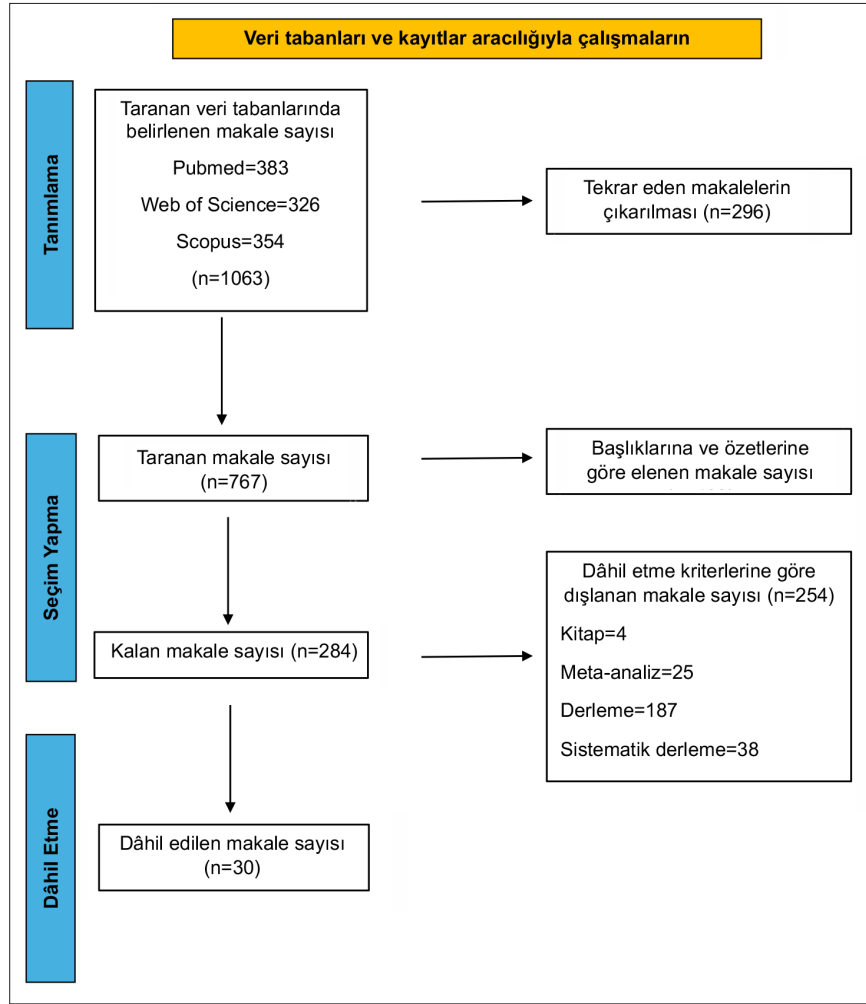
## NÖROPSİKİYATRİK SEMPTOMLAR VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### 1. Apati ve güncel tedavi yaklaşımları

AH apati, motivasyonun azalması, hedefe yönelik davranışların azalması ve daha önce ilgi çekici olduğu düşünülen aktivitelere ilgi eksikliği ile karakterize edilir. Bu çok yönlü bir nöropsikiyatrik durumdur ve

yalnızca AH'nin ilerlemesi ile ilişkili değildir, aynı zamanda bilişsel gerilemeden bağımsız olarak hastalık seyrinde erken dönemde ortaya çıkabilmektedir (18). Apati, AH'de en sık görülen nöropsikiyatrik sendromdur ve %19-76 arasında değişen tahminlerle hastaların önemli bir kısmını etkilemektedir. Frontal lob ve bazal gangliyon fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir (18). Diğer bilişsel beceri ve davranışların seçimini, başlatılmasını, yönlendirilmesini, uygulanmasını ve düzenlenmesini içeren yürütücü bilişsel işlev bozukluğunun davranışsal belirtilerinden biri olarak tanımlanmıştır (2).

AH'de apatinin patofizyolojisi tau kaynaklı nörotoksititeyi ve ağ bozulmasını içerir. Orbitofrontal korteksteki (OFK) yüksek tau patolojisinin, daha yüksek apati ölçeği puanlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. OFK'deki bu tau birikimi, fokal nörotoksititeye ve ardından yapısal olarak OFC'ye bağlı olan OFK-unsinat fasikül ağının bozulmasına yol açabilir (2). Ek olarak, ön singulat korteksteki (ACC) atrofisinin, AH'deki apatinin güçlü bir anatomik korelasyonu olduğu tespit edilmiştir (19,20). ACC'yi de içeren ön singulat-subkortikal devrenin apatinin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülür ve bu devre içindeki işlev



Şekil 1. Veri tabanları ve kayıtlar aracılığıyla çalışmaların tanımlanması

bozukluğunun semptoma katkıda bulunabileceğini düşündürür (12). Ayrıca, difüzyon tensör görüntüleme çalışmaları AH'deki apatinin ön singulat ve medial talamusta bozulmuş beyaz madde bütünlüğü ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21).

Bazı çalışmalarda ilgisizliğin, hafif bilişsel bozuklukları olan hastaları Alzheimer veya Lewy cisimcikli demansa ilerlemeyi kolaylaştırma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Nüfusa dayalı bir çalışmada ilgisizliğin varlığı, ilgisizliği olmayanlara göre 3 kat daha yüksek ölüm oranıyla ilişkilendirildi (23). Klinik olarak apati, AH'de bilişsel ve işlevsel gerilemenin daha hızlı ilerlemesiyle ilişkilidir. Aynı zamanda önemli nörobilişsel bozuklukları olan hastaları ve hafif bilişsel bozuklukları olan hastaları önemli ölçüde etkilediğinden, araştırma ve müdahale için

önemli bir hedef olarak kabul edilmektedir (24). Yaygınlığı ve etkisi göz önüne alındığında, apati, AH'nin tedavisinde ele alınması gereken kritik bir semptom olarak giderek daha fazla kabul edilmektedir.

Apati tedavisi için mevcut yaklaşımlar hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan stratejileri içerir, ancak apati için özel olarak onaylanmış bir tedavi şu anda bulunmamaktadır. Büyük bir randomize kontrollü çalışma (RCT) dâhil olmak üzere birçok çalışma, metilfenidatın (günde iki kez 10 mg) AH hastalarında 6 aylık bir süre boyunca apati skorlarını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir. Ancak, bu iyileşmelerin klinik önemi, yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktiviteleri gibi ikincil sonuçlar üzerindeki etkisinin olmaması nedeniyle tartışmalıdır (25). Kolinerjik işlevi artıran Donepezil ve bir NMDA reseptör antagonisti olan me-

mantin gibi kolinesteraz inhibitörleri (ChEI'ler), apatinin tedavisinde etkili bulunmuştur (26,27). AH'de apatinin tedavisi için farmakoterapiye başvurmadan önce konservatif tedavi denenmelidir. Basit bilişsel uyarım, müzik terapisi, sanat terapisi ve hatta egzersizin bile AH'de apati semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Son olarak, bazı çalışmalar nöromodülasyon kullanımının hem güvenli olduğunu hem de AH'de ilgisizliği ve bilişi geliştirebileceğini göstermiştir (2,23). Yapılandırılmış aktiviteler, bilişsel uyarım ve bireyselleştirilmiş davranışsal müdahaleler apatiyi azaltmada potansiyel faydalar göstermiştir. Bu müdahaleler genellikle multidisipliner ve bireyselleştirilmiştir (28).

## 2. Depresif semptomlar ve güncel tedavi yaklaşımları

Depresyon, AH'de yaygın görülen bir nöropsikiyatrik semptomdur ve prevalansı %50'ye kadar çıkmaktadır (2). AH'de depresyon hem hasta hem de bakım verenler için yıkıcıdır. Hasta için depresyonun yaşam kalitesini daha önemli ölçüde düşürdüğü, günlük yaşamsal aktivitelerde daha fazla bozulmaya neden olduğu, bilişsel işlevleri kötüleştirdiği, fiziksel saldırganlık olasılığını artırdığı ve bakımcılarına daha erken kabul edilmesine neden olduğu gösterilmiştir (29). Bu popülasyondaki depresyonun aynı zamanda daha yüksek ölüm oranı ve intihar oranlarıyla da ilişkisi olduğu gösterilmiştir (30,31). İlginç bir şekilde, AH ilerledikçe bakım verenin yükü artıyor ve bu da bakım verenler arasında depresyonun daha yüksek prevalansına yol açıyor. Bu durum demans hastasının prognozunu ve bakım kalitesini etkileyebiliyor (32). AH'de depresyonun patofizyolojisi çok faktörlüdür; nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikleri, nöroinflamasyonu, hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal (HPA) eksen fonksiyon bozukluğunu, beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde azalma ve hipokampal atrofi gibi nöroanatomik değişiklikleri içerir. Ek olarak tau patolojisi ve amiloid- $\beta$  birikimi Alzheimer'daki depresyonla ilişkilendirilmiştir (33).

Depresif semptomların tedavisinde hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan stratejiler kullanılır. Farmakolojik olarak, sertralin ve mirtazapin gibi SSRI'lar yaygın olarak kullanılmakta ve AH hastalarında depresif semptomların tedavisinde bazı etkinlikler göstermektedir (34). Essitalopram, sertralin ve

nicergolinin NPS üzerindeki etkinliği araştırılan bir çalışmada essitalopramın depresyon, sertralinin apati üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (35). Tianeptinin AH'de depresyon üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (36). Rosmarinus officinalis bitkisinin AH'de depresyon üzerine olumlu etkilerin olduğu belirtilmektedir (37). Ayrıca sarkozin, PF-05212377 (SAM-760) ve albümin replasman tedavilerinin AH'de NPS üzerine depresyon ve bilişsel fonksiyon alanında olumlu etkileri gözlemlenmiştir (38-40). Farmakolojik olmayan müdahaleler, etkinlikleri ve güvenlikleri nedeniyle giderek daha fazla tanınmaktadır. Aerobik egzersiz, bilişsel uyarım terapisi ve anımsama terapisi, depresif semptomları azaltmada ve bilişsel fonksiyonu iyileştirmede önemli faydalar göstermiştir (41). Bu müdahaleler, farmakoterapiye ek olarak veya hafif vakalarda başlangıç tedavileri olarak önerilmektedir.

## 3. Anksiyete semptomları ve güncel tedavi yaklaşımları

Anksiyete, AH'de en sık görülen nöropsikiyatrik semptomlardan biri olarak kabul edilmektedir ve hastaların önemli bir kısmı anksiyete semptomları sergilemektedir (42). Alzheimer hastalarında anksiyete belirtileri endişeli veya kaygılı bir görünüm, korku, gerginlik, huzursuzluk ve kıpırdanma şeklinde ortaya çıkabilir ve sıklıkla depresyon, davranış bozuklukları ve artan bilişsel bozulma ile ilişkilidir (42). Anksiyete semptomlarının prevalansı AH'nin erken evrelerinde daha yüksek gibi görünmektedir ve işlevsel evreler yelpazesinde artabilir (42). Ayrıca anksiyete, AH'deki iki taraflı anterior singulat kortekslerde hiperperfüzyon ve sağ precuneus ve alt parietal lobüldeki gri madde hacminde azalma gibi spesifik nöropatolojik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (43). AH'deki kaygı aynı zamanda tüm predemans aşamalarında daha hızlı ilerleme ile ilişkilendirilmiştir (42). Anksiyete semptomlarının yaygınlığına rağmen, AH'nin yalnızca küçük bir yüzdesi yaygın anksiyete bozukluğu kriterlerini karşılamaktadır (42). AH'de kaygının hafıza performansından bağımsız olabileceğini ve yaş, cinsiyet, genotip ve egzersiz gibi faktörlerden etkilenebileceğini belirtmek önemlidir (44). Anksiyete ile AH arasındaki ilişki, erken evrelerde başlayan ve fonksiyonel gerilemeyi etkileyen yakın bir biyolojik bağlantı olduğunu düşündürmektedir (44). Anksiyete, demans için potansiyel



olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır; klinik olarak anlamlı anksiyete, demans riskinde neredeyse üç kat artışla ilişkilidir (45). Bu bulgular, anksiyetenin sadece AH'nin bir semptomu olmadığını, aynı zamanda ilerlemesine katkıda bulunan bir faktör olabileceğini göstermektedir. AH'de veya hastalık riski taşıyanlarda anksiyetenin tanınmasının ve potansiyel olarak tedavi edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anksiyete semptomlarının yönetimi, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımları içerir. Farmakolojik olmayan stratejiler, güvenlik profilleri ve etkinlikleri nedeniyle genellikle birinci basamak tedaviler olarak önerilmektedir. Müzik terapisi demans hastalarında anksiyeteyi azaltmada önemli etkinlik göstermiştir. Müzik terapisi ve aromaterapi gibi duysal uyarım müdahaleleri, tedavi seansları sırasında faydalı bulunmuştur, ancak bunlar daha uzun vadeli etkilere sahip olamaz (46). Her zamanki gibi tedaviyle birleştirilen egzersiz, demansın genel davranışsal ve psikolojik semptomlarını iyileştirmek için en uygun, farmakolojik olmayan müdahale olarak tanımlanmıştır (47). 2019'daki sistematik bir inceleme, bilişsel stimülasyon terapisinin, müzik temelli terapilerin ve müdahalelerin yanı sıra BDT'nin, anksiyete ve depresif semptomlar üzerinde demans hastalarında etkili olduğu belirtilmektedir (48). Farmakolojik olmayan yöntemler yetersiz kaldığında, farmakolojik tedaviler düşünülebilir. Sitalopram, AH hastalarında anksiyete ve ajitasyonu yönetmede potansiyel etkililik göstermiştir (49). Olanzapin ve risperidon gibi ilaçlar kullanılabilir, ancak bunlar artan ölüm ve inme riski gibi önemli risklerle birlikte gelir (50).

#### **4. Ajitasyon-saldırganlık ve güncel tedavi yaklaşımları**

AH'de ajitasyon ve saldırganlık, altta yatan çeşitli patofizyolojik değişikliklere atfedilebilecek çok faktörlü nöropsikiyatrik semptomlardır. Frontal, insular, amigdala, singulat ve hipokampal bölgeleri içeren nörodejenerasyon, davranışları düzgün bir şekilde işleme ve düzenleme kapasitesini azaltabilir, bu da artan ajitasyon ve saldırganlığa yol açabilir (51). Özellikle anterior singulat korteksi (ACC) ve orbitofrontal korteksi (OFC) içeren frontal lob disfonksiyonu, ajitasyonun patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Adrenerjik salınımın yukarı regülasyonu nedeniyle noradrenerjik sinyalleme karşı artan duyarlılığın locus coeruleus

(LC) içindeki noradrenerjik nöronların tükenmesine muhtemel ilişkilendirilmiştir (52).

Ek olarak AH'deki ajitasyon, ön ve arka singulat korteks, insula, amigdala ve frontal korteks gibi spesifik beyin bölgelerindeki hacim kaybının yanı sıra monoaminerjik nörotransmisyonun dejenerasyonu, bozulmuş sirkadiyen ritimler ve kırılabilirlikla da ilişkili olabilir (53). Reaktif veya dürtüsel saldırganlık ile proaktif veya önceden tasarlanmış saldırganlık arasındaki ayrım da önemlidir, çünkü her tür için farklı yönetim stratejileri gerekli olabilir (54). Bakım verenin yükü, ağrı, depresyon ve hasta-bakıcı ilişkisi gibi psikososyal faktörler, saldırganlığın gelişimiyle ilişkili potansiyel olarak değiştirilebilir faktörler olarak tanımlanmıştır (55). Üstelik ajitasyon, orbitofrontal ve anterior singulat kortekste nörofibriler dolaşma yüküyle ilişkilendirilmiştir. Kolinerjik hipotez ayrıca ajitasyon da dahil olmak üzere bazı nöropsikiyatrik semptomların spesifik bir merkezi kolinerjik eksiklik sendromunu temsil edebileceğini öne sürmektedir (56). Özetle, AH'de ajitasyon ve saldırganlık, spesifik beyin ağlarındaki nörodejenerasyon, psikososyal faktörler ve muhtemelen kolinerjik eksiklik dahil olmak üzere birçok katkıda bulunan faktöre sahip karmaşık davranışlardır. Ajitasyonun altta yatan mekanizmalarını anlamak, AH'de ajitasyona yönelik hedefli yönetim stratejileri geliştirmek için çok önemlidir.

AH'de görülen ajitasyonun mevcut tedavisi, farmakolojik olmayan ve farmakolojik yaklaşımların bir kombinasyonunu içerir. Güvenlik profilleri ve birçok durumda etkinlikleri nedeniyle, farmakolojik olmayan müdahaleler birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Bu müdahaleler çevresel düzenlemeler, bakım verenlerin eğitimi ve terapötik aktiviteleri kapsamaktadır (57). Risperidon, aripirazol ve ketiapin gibi antipsikotikler sıklıkla endikasyon dışı kullanılır (58). Özellikle sitalopram, ajitasyonu azaltmada bir miktar etkililik göstermiştir. CitAD denemesi, sitalopramın ajitasyonu ve bakım verenlerin stresini önemli ölçüde azalttığını, ancak daha yüksek dozlarda (30 mg/gün) bilişsel gerileme ve QT interval uzaması risklerini artırdığını ortaya koymuştur (59,60). FDA, 2023 yılında Alzheimer demansındaki ajitasyonun tedavisi için Brexpiprazol'ü onaylamıştır (61). Brexpiprazol'ün AH'de ajitasyon üzerine olumlu etkinliği çalışmalarla desteklenmiştir (62,63). Risperidon ve olanzapin gibi

atipik antipsikotikler, Alzheimer hastalığında şiddetli ajitasyon, saldırganlık ve psikozun kısa süreli tedavisinde orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir etkinlik göstermiştir, ancak bunların kullanımı felç ve ölüm dahil ciddi yan etkilerle ilişkilidir (59,64). Mirtazapinin ajitasyon ve diğer NPS üzerine etkili olmadığı belirtilmektedir (65). Başka bir çalışmada ise mirtazapin ve karbamazepinin NPS üzerine etkinliği araştırılmış fakat etkili olmadığı saptanmıştır (65). Lityumun AH'de ajitasyon ve psikoz alanında etkinliği gösterilmiştir ve NPS üzerine olumlu etkinliği olduğu belirtilmektedir (66,67). Tetrahidrokanabinol, deksmetorfan-kininidin, sembragilin, yokukansan ve nabilonenin ajitasyon üzerinde etkili olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (68-72). Masupirdinin (SUVN-502) AH'de ajitasyon ve psikozu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (73). Elektrokonvülsif tedavi (EKT), Alzheimer hastalığında özellikle farmakoterapiye dirençli şiddetli ajitasyon ve saldırganlığın tedavisinde nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde kullanılır. Literatür bu bağlamda EKT'nin etkinliğini ve güvenliğini desteklemektedir. Aksay ve arkadaşları, şiddetli erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve şiddetli ajitasyona sahip bir hastada sekiz EKT seansından sonra önemli klinik iyileşme bildirdiler, etkileri yaklaşık üç ay sürdü ve bilişsel kötüleşme gözlemlenmedi (74). Ujkaj ve ark. ajitasyon/saldırganlık nedeniyle EKT ile tedavi edilen 16 demans hastasının retrospektif bir dosya incelemesini gerçekleştirdiler ve EKT sonrası Pittsburgh Ajitasyon Ölçeği puanlarında ve Klinik Global İzlenim Ölçeği puanlarında önemli azalmalar buldular, en yaygın yan etki geçici nöbet sonrası konfüzyondu (75).

### 5. Psikotik semptomlar ve güncel tedavi yaklaşımları

Sanrılar ve halüsinasyonlar gibi semptomlarla karakterize edilen psikotik bulgular AH'de görülmektedir. Alzheimer'lı bireylerin yaklaşık %50'sinde psikotik belirtiler görülebilir. Klinik açıdan en önemli ve kontrol edilmesi en zor NPS'lerden biridir. AH'deki psikoz, diğer davranışsal bozuklukların birikmesiyle ilişkilidir ve en rahatsız edici olanı ajitasyon ve saldırganlıktır (76). Bu semptomlar, daha hızlı bir bilişsel gerileme ve artan ölüm oranı da dâhil olmak üzere daha ciddi bir hastalık fenotipiyle ilişkilidir (78). İleri yaş, kadın cinsiyet, daha uzun hastalık süresi ve daha şiddetli bilişsel bozukluk

gibi faktörler, Alzheimer hastalarında psikoz varlığıyla bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (77). Nörogörüntüleme çalışmaları, AH ve psikozu olan hastaların, psikoz olmayanlara göre daha büyük kortikal sinaptik bozukluklar gösterdiğini, azalmış gri madde hacmi, azalmış bölgesel kan akışı ve özellikle medial temporal lob yerine neokortekste lokalize olan azalmış bölgesel glukoz metabolizmasının kanıtlarıyla birlikte olduğunu ileri sürmektedir (78). Nöropatolojik çalışmalar aynı zamanda AH ve psikozlu hastalarda hiperfosforile tau birikiminin hızlandığını da göstermiştir (74,78). Genetik çalışmalar AH'de psikoz riskinin kısmen genetik aracılıklı olduğunu ve bazı genetik yatkınlığın şizofreni ile ortak olduğunu bulmuştur (79). Bununla birlikte, AH'de psikozu katkıda bulunan kesin mekanizmalar ve genetik faktörler hala aydınlatılma aşamasındadır.

Psikozun güncel tedavisi öncelikle atipik antipsikotiklerin kullanımını içerir, ancak bunların yararları potansiyel risklerle karşılaştırılmalıdır. Risperidon, aripiprazol, olanzapin ve ketiapin gibi atipik antipsikotikler AH'de psikotik semptomların yönetiminde etkililik göstermiştir, ancak serebrovasküler olaylar ve mortalite riskinin artması gibi önemli yan etkilerle ilişkilidirler (80,81). Pimavanserin, minimal dopaminerjik, histaminerjik ve muskarinik etkileri olan oldukça seçici bir serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptörü agonisti ve antagonistidir. Bu benzersiz profilili ilacın, Parkinson hastalığında psikoz için etkili olduğu ve bu endikasyon için FDA tarafından onaylandığı gösterilmiştir (83). Yapılan bir çift kör randomize plasebo vaka kontrol çalışmasında pimavanserin Alzheimer ve dışı demanslarda psikotik belirtilerde etkili olduğu saptanmıştır (84-86). Donepezil gibi kolinesteraz inhibitörleri, özellikle Lewy cisimcikli demans olmak üzere AH'deki psikotik semptomların yönetiminde faydalar göstermiştir (27). Bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin, orta ila şiddetli AH için kolinesteraz inhibitörleriyle kombinasyon halinde bir miktar etkililik göstermiş (27).

### 6. Uyku bozuklukları ve güncel tedavi yaklaşımları

AH'de uyku bozuklukları çok yönlüdür ve hem hastaları hem de bakıcıları önemli ölçüde etkileyebilir. AH'de yaygın olarak gözlenen uyku bozuklukları arasında gece uykusunun bölünmesi, gündüz uykularının artması, yavaş dalga uykusunun azalması (NREM-3)

ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunun azalması yer alır (82). Ek olarak gece uykusu süresinde azalma, gündüz uykuları ve hatta uyku-uyanıklık döngüsünün tersine dönmesi söz konusu olabilir (83). AH'de uyku da solunum bozuklukları ve huzursuz bacak sendromu da sık görülmektedir (84). Uyku bozuklukları ile AH patolojisi arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu öne süren giderek artan sayıda kanıt vardır. Örneğin uyku yoksunluğu, AH patogeneğinde rol oynayan amiloid- $\beta$  konsantrasyonlarında bir artışa yol açabilir. Tersine, AH patolojisinin varlığı uyku düzeninin değişmesine yol açabilir (85). Tedavi edilmeyen uyku bozukluklarının AH'de bilişsel ve davranışsal belirtileri şiddetlendirebileceğini ve bakım verenler için bir stres kaynağı olabileceğini unutmamak önemlidir (86). Ayrıca, amnestik ve atipik AH gibi farklı AH fenotipleri, farklı uyku bozukluğu modelleri gösterebilir; bu da uyku işlev bozukluğu için optimal semptomatik tedavinin klinik fenotipler arasında değişebileceğini düşündürür (87).

AH'de uyku bozukluklarına yönelik güncel tedavi yaklaşımları, olumlu güvenlik profilleri nedeniyle farmakolojik olmayan müdahalelere öncelik verilmesiyle hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan stratejileri kapsamaktadır. Parlak Işık Terapisi AH'deki uyku bozuklukları için farmakolojik olmayan tedaviler arasında en iyi sonuçları göstererek uyku kalitesini ve sirkadiyen ritim düzenlemesini iyileştirmiştir (88). Uyku hijyeni ve davranışsal müdahaleler arasında düzenli bir uyku programı sürdürmek, gündüz şekerlemelerini azaltmak ve elverişli bir uyku ortamı yaratmak yer alır. Uykusuzluk İçin Bilişsel Davranışçı Terapi (CBT-I) de AH'de kullanılmak üzere uyarlanmıştır (89). Düzenli fiziksel aktivite ve yapılandırılmış egzersiz programlarının uyku kalitesinde iyileşmelerle ilişkilendirildiği görülmüştür (89). Eşlik eden obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP) tedavisinin uyku parametrelerini iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (89). Melatonin, nispeten iyi huylu yan etki profili nedeniyle yaygın olarak kullanılır. Bazı çalışmalarda uyku gecikmesini azalttığı ve uyku kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (90). Trazodone, AH'deki uyku bozukluklarını yönetmek için sıklıkla kullanılan bir diğer ajandır, ancak olası yan etkiler açısından kullanımı izlenmelidir (91). Zopiklon ve zolpidem, özellikle geç başlangıçlı AH'de

uykusuzluğun tedavisinde kullanılır, ancak düşmeler ve bilişsel bozukluk gibi olası yan etkiler nedeniyle kullanımları sınırlıdır (91). Suvoreksant gibi oreksin reseptör antagonistleri, AH'de uyku başlangıcını ve uykunun sürdürülmesini iyileştirmede umut verici sonuçlar göstermiştir (91). Alzheimer hastalığında uyku bozukluklarının yönetimi farmakolojik olmayan müdahalelerle başlamalıdır. Farmakolojik olmayan yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavilere başvurulmalı ve özellikle yaşlı popülasyonda yan etki riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

## 7. Yeme bozuklukları ve güncel tedavi yaklaşımları

AH'de hastalığın ilerlemesiyle birlikte sıklıkla kötüleşen çeşitli iştah ve yeme bozuklukları gözlenir. Kilo kaybı sık görülen ve ciddi bir sorundur. AH tanısından önce ortaya çıkabilir ve mortalitenin habercisi olabilir. Hastalık ilerledikçe hastalar iştah, yeme alışkanlıkları ve yiyecek tercihlerindeki değişiklikler de dâhil olmak üzere yeme davranışlarında değişiklikler yaşayabilir (92). Anoreksi ve iştah kaybı AH'de en sık görülen yeme bozuklukları arasındadır (93). Demansın şiddeti yeme bozukluğunun türüyle ilişkilidir. Örneğin hafif AH'nın yaklaşık yarısında iştah değişikliği görülürken, orta evrede yeme alışkanlıkları ve yiyecek tercihlerindeki değişiklikler daha belirgin hale geliyor. Şiddetli aşamada yutma bozuklukları kritik hale gelir (92). Yeme bozukluklarının yönetimi karmaşıktır ve sıklıkla beslenme değerlendirmesi ve müdahalesi, bakıcı eğitimi ve gıda alımını desteklemek ve bakım yükünü azaltmak için çevresel değişiklikler de dâhil olmak üzere çok yönlü bir yaklaşım gerektirir (92). Hastanın sağlık durumunu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebileceğinden, bu sorunları erken tespit etmek ve ele almak önemlidir.

Yeme bozukluklarının yönetimi, hastalığın ortaya çıkardığı özel zorlukları ele almak üzere tasarlanmış, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımların bir kombinasyonunu içerir. Orta düzeyde kanıt, AH'li hastalar da dâhil olmak üzere demanslı hastalarda beslenme sonuçlarını iyileştirmede oral besin takviyelerinin etkililiğini desteklemektedir (94). Yemekler sırasında yardım sağlamak, oral alımın iyileştirilmesine ve yetersiz beslenme riskinin azaltılmasına yardımcı olabilir (95). Kişi merkezli yemek zamanı bakımı bireyin tercihlerine ve ihtiyaçlarına göre uyarlanmış, gıda

alımını ve genel beslenme durumunu iyileştirebilecek olumlu bir yemek zamanı ortamı yaratmaya odaklanır (95). Dikkat dağıtıcı unsurları azaltmak ve uygun aydınlatma sağlamak gibi yemek yeme ortamını ayarlamak, hastalar için yemek yeme deneyimini iyileştirebilir (95). Bakıcılara etkili beslenme teknikleri ve düzenli bir yemek programı sürdürmenin önemi konusunda eğitim vermek faydalı olabilir (95).

## SONUÇ

Sonuç olarak, AH, bilişsel ve fonksiyonel gerilemenin yanı sıra çeşitli nöropsikiyatrik veya davranışsal semptomlarla da ilişkilendirilir. Bu semptomlar arasında apati, depresyon, anksiyete, ajitasyon ve psikoz gibi belirtiler bulunmaktadır ve Alzheimer hastalığının klinik çeşitliliğine ve yönetim zorluklarına Bu semptomlar Alzheimer hastalığının klinik yelpazesini genişletmekte ve yönetimini daha karmaşık hâle getirmektedir. Bu semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir, bakıcının yükünü artırabilir ve sağlık hizmetlerinin kullanımını etkileyebilir. AH'deki davranışsal semptomlara yönelik farmakolojik olmayan çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir ve etkili oldukları gösterilmiştir, ancak uygulamalarını engelleyen bazı faktörler bulunmaktadır. Farmakolojik tedaviler, orta derecede etkili olabilir, ancak özellikle antipsikotiklerin ciddi yan etkileri vardır. Ayrıca, semptomların sıklığı ve şiddetindeki dalgalanmalar, tedavi planının esnek ve sürekli olarak yeniden değerlendirilmesini gerektirir. AH'deki davranışsal semptomların daha güvenli ve etkili bir şekilde yönetilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. AH olan bireylerde ve nöropsikiyatrik semptomlarla başa çıkan bireylerin sayısındaki artışla birlikte, patofizyoloji, tanı kriterleri ve tedaviye yönelik çalışmalara odaklanılması gerekmektedir. AH'deki davranışsal semptomlar, bilişsel gerileme, artan morbidite, artan hastaneye yatış oranları ve sağlık maliyetleri gibi ciddi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Mevcut farmakolojik tedavilerin etkinliği sınırlıdır ve semptomların sürdürülmesi ve kötüleşmesi gibi riskler taşır. Alzheimer hastalığındaki nöropsikiyatrik semptomların daha erken tanınması ve tedavi edilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu hem hastalar hem de bakıcılar için yaşam kalitesini artırabilir ve sağlık sistemine olan yükü azaltabilir.

## Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Wong W. Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. *Am J Manag Care.* 2020;26(8 Suppl):177-83.
2. Pless A, Ware D, Saggu S, Rehman H, Morgan J, Wang Q. Understanding neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: challenges and advances in diagnosis and treatment. *Front Neurosci.* 2023;17:1263771.
3. Clement A, Wiborg O, Asuni AA. Steps towards developing effective treatments for neuropsychiatric disturbances in alzheimer's disease: insights from preclinical models, clinical data, and future directions. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:56.
4. Teixeira AL, Rocha NP, Gatchel J. Behavioral or neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease: from psychopathology to pharmacological management. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81(12):1152-62.
5. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;190:264-71.
6. Brodaty H, Connors MH, Xu J, Woodward M, Ames D; PRIME study group. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia: a 3-year longitudinal study. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(5):380-7.
7. Gumus M, Multani N, Mack ML, Tartaglia MC. Progression of neuropsychiatric symptoms in young-onset versus late-onset Alzheimer's disease. *GeroScience.* 2021;43(1):213-23.
8. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA.* 2002;288(12):1475-83.
9. Eikelboom WS, van den Berg E, Singleton EH, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Symptoms Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum: Cross-sectional and Longitudinal Associations. *Neurology.* 2021;97(13):e1276-87.
10. Chen Y, Dang M, Zhang Z. Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review of symptom general and specific lesion patterns. *Mol Neurodegener.* 2021;16(1):38.



11. Meeks TW, Ropacki SA, Jeste DV. The neurobiology of neuropsychiatric syndromes in dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(6):581-6.
12. Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Mol Aspects Med*. 2015;43:25-37.
13. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*. 2008;131(Pt 9):2455-63.
14. Guo Y, Sun Y, Li M, et al. Amyloid Pathology Modulates the Associations of Neuropsychiatric Symptoms with Cognitive Impairments and Neurodegeneration in Non-Demented Elderly. *J Alzheimers Dis*. 2024;97(1):471-84.
15. Ribeiro DE, Petiz LL, Glaser T, et al. Purinergic signaling in cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2023;226:109371.
16. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurol Ther*. 2022;11(2):553-69.
17. Wolinsky D, Drake K, Bostwick J. Diagnosis and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(12):117.
18. Mehak SF, Shivakumar AB, Saraf V, Johansson M, Gangadharan G. Apathy in Alzheimer's disease: A neurocircuitry based perspective. *Ageing Res Rev*. 2023;87:101891.
19. Kitamura S, Shimada H, Niwa F, et al. Tau-induced focal neurotoxicity and network disruption related to apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(11):1208-14.
20. Starkstein SE, Brockman S. The neuroimaging basis of apathy: Empirical findings and conceptual challenges. *Neuropsychologia*. 2018;118(Pt B):48-53.
21. Ota M, Sato N, Nakata Y, Arima K, Uno M. Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(7):722-6.
22. Breivite MH, Brønnick K, Chwiszczuk LJ, Hynninen MJ, Aarsland D, Rongve A. Apathy is associated with faster global cognitive decline and early nursing home admission in dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):83.
23. Padala PR, Boozer EM, Lensing SY, et al. Neuromodulation for apathy in Alzheimer's disease: a double-blind, randomized, sham-controlled pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(4):1483-93.
24. Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimers Dement*. 2017;13(1):84-100.
25. Andrade C. Methylphenidate and Other Pharmacologic Treatments for Apathy in Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(1):22f14398.
26. Wang J, Yu JT, Wang HF, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):101-9.
27. Huang YY, Teng T, Shen XN, et al. Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: A systematic review with pairwise and network meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2022;75:101568.
28. Singh AK, Malviya R, Prakash A, Verma S. Neuropsychiatric Manifestations in Alzheimer's Disease Patients: Genetics and Treatment Options. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2024;23(1):39-54.
29. Brzezińska A, Bourke J, Rivera-Hernández R, Tsolaki M, Woźniak J, Kaźmierski J. Depression in Dementia or Dementia in Depression? Systematic Review of Studies and Hypotheses. *Curr Alzheimer Res*. 2020;17(1):16-28.
30. Petersen JD, Waldorff FB, Siersma VD, Phung TKT, Bebe ACKM, Waldemar G. Major Depressive Symptoms Increase 3-Year Mortality Rate in Patients with Mild Dementia. *Int J Alzheimers Dis*. 2017;2017:7482094.
31. Conejero I, Navucet S, Keller J, Olié E, Courtet P, Gabelle A. A Complex Relationship Between Suicide, Dementia, and Amyloid: A Narrative Review. *Front Neurosci*. 2018;12:371.
32. Huang SS. Depression among caregivers of patients with dementia: Associative factors and management approaches. *World J Psychiatry*. 2022;12(1):59-76.
33. Zhan Q, Kong F, Shao S, Zhang B, Huang S. Pathogenesis of depression in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2024;49(3):548-56.
34. He Y, Li H, Huang J, et al. Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):901-9.
35. Takemoto M, Ohta Y, Hishikawa N, et al. The Efficacy of Sertraline, Escitalopram, and Nicergoline in the Treatment of Depression and Apathy in Alzheimer's Disease: The Okayama Depression and Apathy Project (ODAP). *J Alzheimers Dis*. 2020;76(2):769-72.
36. García-Alberca JM, Gris E, de la Guía P, Mendoza S. Effects of Tianeptine Treatment on Depression and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Disease: A 12-Month Retrospective Observational Study. *J Alzhei-*

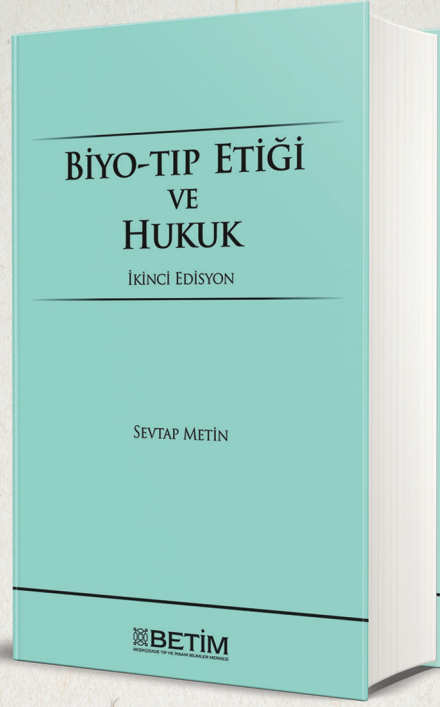


- mers Dis. 2022;88(2):707-20.
37. Malik N, Amber S, Zahid S. Rosmarinus officinalis and Methylphenidate Exposure Improves Cognition and Depression and Regulates Anxiety-Like Behavior in Aβ1-3-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:943163.
38. Boada M, López OL, Olazarán J, et al. Neuropsychological, neuropsychiatric, and quality-of-life assessments in Alzheimer's disease patients treated with plasma exchange with albumin replacement from the randomized AMBAR study. *Alzheimers Dement.* 2022;18(7):1314-24.
39. Tsai CH, Huang HC, Liu BL, et al. Activation of N-methyl-D-aspartate receptor glycine site temporally ameliorates neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease with dementia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;68(9):692-700.
40. Fullerton T, Binneman B, David W, et al. A Phase 2 clinical trial of PF-05212377 (SAM-760) in subjects with mild to moderate Alzheimer's disease with existing neuropsychiatric symptoms on a stable daily dose of donepezil. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):38.
41. Jin B, Xu Y, Zhang B, Qiao L, Liu H. Comparative efficacy and acceptability of treatments for depressive symptoms in cognitive impairment: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:1037414.
42. Patel P, Masurkar AV. The Relationship of Anxiety with Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Curr Alzheimer Res.* 2021;18(5):359-71.
43. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, et al. Correlation between both morphologic and functional changes and anxiety in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(3-4):153-60.
44. Lopez DC, White ZJ, Hall SE. Anxiety in Alzheimer's disease rats is independent of memory and impacted by genotype, age, sex, and exercise. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3543-50.
45. Santabàrbara J, Lopez-Anton R, de la Cámara C, et al. Clinically significant anxiety as a risk factor for dementia in the elderly community. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139(1):6-14.
46. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG; Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(11):1996-2021.
47. Yin Z, Li Y, Bao Q, et al. Comparative efficacy of multiple non-pharmacological interventions for behavioural and psychological symptoms of dementia: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Ment Health Nurs.* 2024;33(3):487-504.
48. Kishita N, Laidlaw K. Cognitive behaviour therapy for generalized anxiety disorder: Is CBT equally efficacious in adults of working age and older adults?. *Clin Psychol Rev.* 2017;52:124-36.
49. Herrmann N, Lanctôt KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry.* 2007;52(10):630-46.
50. Nimmons D, Aker N, Burnand A, et al. Clinical effectiveness of pharmacological and non-pharmacological treatments for the management of anxiety in community dwelling people living with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024;157:105507.
51. Trzepacz PT, Yu P, Bhamidipati PK, et al. Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013;9(5 Suppl):S95-S104.e1.
52. Carrarini C, Russo M, Dono F, et al. Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions. *Front Neurol.* 2021;12:644317.
53. Outen JD, Burhanullah MH, Vandrey R, et al. Cannabinoids for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2021;29(12):1253-63.
54. Volicer L. Importance of Distinguishing Reactive and Proactive Aggression in Dementia Care. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2021;34(3):243-7.
55. de Mauleon A, Soto M, Ousset PJ, Nourhashemi F, Lepage B, Vellas B. Potentially modifiable factors associated with agitation and aggression in Alzheimer's disease: results of the ICTUS study. *Int Psychogeriatr.* 2019;31(10):1509-16.
56. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2001;49(3):355-61.
57. Pless A, Ware D, Saggu S, Rehman H, Morgan J, Wang Q. Understanding neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: challenges and advances in diagnosis and treatment. *Front Neurosci.* 2023;17:1263771.
58. Herrmann N, Wang HJ, Song BX, Bawa KK, Lanctôt KL. Risks and benefits of current and novel drugs to treat agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(10):1289-301.
59. Viscogliosi G, Chiriac IM, Ettorre E. Efficacy and Safety of Citalopram Compared to Atypical Antipsychotics on Agitation in Nursing Home Residents With Alzheimer

- Dementia. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(9):799-802.
60. Leonpacher AK, Peters ME, Drye LT, et al. Effects of Citalopram on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Dementia: Evidence From the CitAD Study. *Am J Psychiatry.* 2016;173(5):473-80.
  61. Sönmez D. The first and only FDA approved drug for the treatment of agitation associated with Alzheimer's dementia: brexpiprazole. *Eskisehir Med J.* 2024;5(1):32-3.
  62. Clark ED, Perin J, Herrmann N, et al. Effects of methylphenidate on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Evidence from the ADMET 2 study. *Alzheimers Dement (N Y).* 2023;9(3):e12403.
  63. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, et al. Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023;80(12):1307-16.
  64. Bloniecki V, Aarsland D, Blennow K, et al. Effects of Risperidone and Galantamine Treatment on Alzheimer's Disease Biomarker Levels in Cerebrospinal Fluid. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(2):387-93.
  65. Banerjee S, High J, Stirling S, et al. Study of mirtazapine for agitated behaviours in dementia (SYMBAD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10310):1487-97.
  66. Devanand DP, Strickler JG, Huey ED, et al. Lithium Treatment for Agitation in Alzheimer's disease (Lit-AD): Clinical rationale and study design. *Contemp Clin Trials.* 2018;71:33-9.
  67. Deliyannides DA, Graff JA, Niño I, et al. Effects of lithium on serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alzheimer's patients with agitation. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2023;38(9):e6002.
  68. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2015;84(23):2338-46.
  69. Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER, et al. Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(12):1242-54.
  70. Nave S, Doody RS, Boada M, et al. Sembragiline in Moderate Alzheimer's Disease: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Trial (MAYFLOWER RoAD). *J Alzheimers Dis.* 2017;58(4):1217-28.
  71. Furukawa K, Tomita N, Uematsu D, et al. Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokuansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(2):211-8.
  72. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(11):1161-73.
  73. Nirogi R, Jayarajan P, Benade V, et al. Potential beneficial effects of masupirdine (SUVN-502) on agitation/aggression and psychosis in patients with moderate Alzheimer's disease: Exploratory post hoc analyses. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2022;37(10):10.1002/gps.5813.
  74. Aksay SS, Hausner L, Frölich L, Sartorius A. Severe agitation in severe early-onset Alzheimer's disease resolves with ECT. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2147-51.
  75. Ujkaj M, Davidoff DA, Seiner SJ, Ellison JM, Harper DG, Forester BP. Safety and efficacy of electroconvulsive therapy for the treatment of agitation and aggression in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(1):61-72.
  76. Murray PS, Kumar S, Demichele-Sweet MA, Sweet RA. Psychosis in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2014;75(7):542-52.
  77. Hirono N, Mori E, Yasuda M, et al. Factors associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(5):648-52.
  78. Gomar JJ, Tan G, Halpern J, Gordon ML, Greenwald B, Koppel J. Increased retention of tau PET ligand [18F]-AV1451 in Alzheimer's Disease Psychosis. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):82.
  79. DeMichele-Sweet MAA, Klei L, Creese B, et al. Genome-wide association identifies the first risk loci for psychosis in Alzheimer disease. *Mol Psychiatry.* 2021;26(10):5797-811.
  80. Ballard C, Kales HC, Lyketsos C, et al. Psychosis in Alzheimer's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(12):57.
  81. Vinası R, Buciuta A, Coman HG. Atypical antipsychotics in the treatment of psychotic symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2021;36(4):169-80.
  82. Kent BA, Feldman HH, Nygaard HB. Sleep and its regulation: An emerging pathogenic and treatment frontier in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 2021;197:101902.
  83. Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2015;19:29-38.
  84. Brzecka A, Leszek J, Ashraf GM, et al. Sleep Disorders Associated With Alzheimer's Disease: A Perspective. *Front Neurosci.* 2018;12:330.
  85. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(2):115-9.
  86. Porter VR, Buxton WG, Avidan AY. Sleep, Cognition

- and Dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(12):97.
87. Falgàs N, Walsh CM, Yack L, et al. Alzheimer's disease phenotypes show different sleep architecture. *Alzheimers Dement.* 2023;19(8):3272-82.
88. David R, Zeitzer J, Friedman L, et al. Non-pharmacologic management of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(3):203-6.
89. Blackman J, Swirski M, Clynes J, Harding S, Leng Y, Colulthard E. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: A systematic review. *J Sleep Res.* 2021;30(4):e13229.
90. Wade AG, Farmer M, Harari G, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging.* 2014;9:947-61.
91. Javed B, Javed A, Kow CS, Hasan SS. Pharmacological and non-pharmacological treatment options for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2023;23(6):501-14.
92. Kai K, Hashimoto M, Amano K, Tanaka H, Fukuhara R, Ikeda M. Relationship between eating disturbance and dementia severity in patients with Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2015;10(8):e0133666.
93. Valotassiou V, Sifakis N, Tzavara C, et al. Eating Disorders in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: Evaluation of Brain Perfusion Correlates Using 99mTc-HMPAO SPECT with Brodmann Areas Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2021;80(4):1657-67.
94. Borders JC, Blanke S, Johnson S, Gilmore-Bykovskyi A, Rogus-Pulia N. Efficacy of Mealtime Interventions for Malnutrition and Oral Intake in Persons With Dementia: A Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2020;34(4):366-79.
95. Chen HL, Li C, Wang J, et al. Non-Pharmacological Interventions for Feeding and Eating Disorders in Persons with Dementia: Systematic Review and Evidence Summary. *J Alzheimers Dis.* 2023;94(1):67-88.





## BİYO-TIP ETİĞİ VE HUKUK

SEVTAP METİN

Biyo-tıp etiği, muhtaç olanlara gerektiği şekilde yardım etme biçimindeki genel ahlaki yükümün, doktorun faaliyetinde somutlaştırılması olarak görülür. Bu durumda yardıma gereksinim duyanlar hastalardır ve onlara yapılması gereken yardım esas olarak tıbbidir. Yine de hekimlik etkinliği sadece teknik gerekleri yerine getirmekle yetinemez; öyle ki eğer ahlak boyutu eksikse hekim tıbbi uygulayan bir teknisyen olmaktan öteye geçemeyecektir. Ancak bunun da ötesinde, içinde yaşadığımız 21. yüzyıla dair nitelendirmelerden biri de biyoteknoloji yüzyılı olacağı öngörüsüdür. Bir kısmı şu an için pratiğe geçirilemeye de tasavvur ötesi olmayan birçok biyoteknolojik atılım ve bunun insan hayatı ve sağlığına etkisi, görmezden gelinemeyecek aşamaya gelmiştir. İşte bu dönemde tıbbi işlemlerin sadece ahlaki tarafına vakıf olmanın da ötesine geçilerek felsefi bir tartışma ve yaklaşıma her zamankinden daha fazla ihtiyaç vardır.

Türkiye'nin ilk ve tek tıp ve insani bilimler merkezi Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM tarafından yayımlanan bu önemli eser tıbbın felsefi yönü ile de ilgilenen okurlar için vazgeçilemez bir başvuru kaynağı olacaktır.

BETİM KİTAPLIĞI



# Antibiyotik maruziyetinin diyabet, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığının patogeneizindeki rolü

The role of antibiotic exposure in the pathogenesis of diabetes, obesity, inflammatory bowel diseases and coeliac disease

## Öz

Antibiyotik kullanımı ve antimikrobiyal maddelere çevresel maruziyet; bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevlerini bozmakta, kronik inflamatuvar hastalıklar ile atopik alerjik hastalıklara yatkınlık oluşturabilmektedir. Bu derlemede; tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit) ve çölyak hastalığının antibiyotik kullanımı/maruziyeti ile ilişkisi irdelenmiştir. Epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda elde edilen başlıca bulgular tartışılarak antibiyotik etkisi ile değişen bağırsak mikrobiyotasının bu hastalıkların gelişimine hangi patogenetik mekanizmalarla katkıda bulunabileceğine dair güncel bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır. Yaşamın farklı evrelerinde, farklı gruplardan antimikrobiyallere farklı doz ve sürelerde maruz kalmak elbette bağırsak mikrobiyotası üzerinde birbirinden farklı etkiler oluşturacak ve farklı hastalık risklerine yol açacaktır. Bununla birlikte; mikrobiyotanın genel olarak hangi hasta gruplarında ne yönde bozulduğunu ve bu disbiyozun hangi sonuçlarla karşımıza çıktığını tanımlamak pek çok inflamatuvar hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması, tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımların belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

**Anahtar Sözcükler:** Antibiyotik, çölyak hastalığı, disbiosis, diabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, mikrobiota

## Abstract

Antibiotic usage and exposure to antimicrobial substances disrupt the organisation and the function of the intestinal microbiota which causes predisposition to chronic inflammatory diseases and allergies. This review is about Type 1 Diabetes, Type 2 Diabetes, Inflammatory Bowel Diseases (Crohn Disease and Ulcerative Colitis) and Coeliac Disease and their association with antibiotic usage or exposure. This article aims to give the current knowledge by showing the findings of epidemiologic and clinical researches about the change in organisation of the intestinal microbiota by the effect of antibiotics and the pathogenetic mechanisms leading to aforementioned diseases. Exposure to antibiotics from different groups at various stages of life, with varying dosages and durations, affects the intestinal microbiome in diverse ways, increasing the risk of distinct diseases. This highlights the importance of identifying specific patient groups, understanding the typical disruptions in microbiota composition, and determining the effects of this dysbiosis to elucidate the pathophysiology of various inflammatory diseases and develop novel diagnostic and therapeutic strategies.

**Keywords:** Antibiotics, celiac disease, dysbiosis, diabetes mellitus, inflammatory bowel diseases, microbiota

Sena Uslu<sup>1</sup>, Melike Doğru<sup>2</sup>,  
Ümran Öztürk<sup>3</sup>, Merve  
Urumdaş<sup>1</sup>, Muhammet Bera  
Balkan<sup>4</sup>, Mihriban Bozdemir<sup>5</sup>,  
İlker İnanç Balkan<sup>6</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

<sup>2</sup> Yıldız Teknik Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

<sup>4</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

<sup>5</sup> İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik-Psikoloji

<sup>6</sup> İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı

Geliş/Received : 07.05.2024

Kabul/Accepted: 28.12.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1478540

**Yazışma yazarı/Corresponding author**  
Melike Doğru

Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, İstanbul, Türkiye  
E-posta: melike.dogru@std.yildiz.edu.tr

## ORCID

Sena Uslu: 0009-0008-2493-658X  
Melike Doğru: 0009-0001-6149-1590  
Ümran Öztürk: 0009-0007-9914-3552  
Merve Urumdaş: 0009-0006-6576-2067  
M. Bera Balkan: 0009-0000-2747-7691  
Mihriban Bozdemir: 0009-0005-8035-606X  
İlker İnanç Balkan: 0000-0002-8977-5931



## GİRİŞ

Antimikrobiyal maddelere maruz kalmanın, obezite, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ve çölyak hastalığı gibi kronik hastalıklarla nedensel bir ilişki oluşturup oluşturmadığı son yıllarda önemli bir araştırma konusu olmuştur. Mikrobiyom araştırmaları, bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık sistemi ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bu bağlamda, bağırsak mikrobiyotasının ve bağışıklık sisteminin etkileşimi, çeşitli hastalıkların gelişiminde belirleyici bir rol oynamaktadır.

İnsanlar ve diğer memeliler, mikrobiyal patojenlerin dış çevreye kıyasla daha az yoğunlukta bulunduğu güvenli bir rahimde gelişirler. Bebeğin mikroorganizmalarla tanışması ve kendi mikrobiyotasını oluşturması anne karnında başlamaktadır. Doğum sırasında annenin vajinal ve fekal mikrobiyotasına maruz kalmasıyla bebek dış çevreyle doğrudan etkileşimi gerçekleşmeden önce vücudun birçok sisteminin düzenlenmesinden sorumlu olan ve kendi hücre sayısından daha fazla mikroorganizma içeren mikrobiyotasının şekillenmesi başlar (1,2). Anneden alınan mikroorganizmalar, bebeğin cilt, oral, bağırsak gibi birçok florasının ilk temellerini atmasını sağlar ve bu süreç, vücudunun birçok bölümünde barındıracağı mikrobiyotasının olgunlaşmasında temel aşamalardandır (3,4).

Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasında 400'den fazla bakteri türü ayrıştırılmıştır. Doğumu izleyen 1-2 sene içinde nihai şeklini alan mikrobiyota çoğunlukla dört majör filum içerir. Bu filumlar; Lactobacillus, Eubacterium, Clostridium türlerini içeren Firmicutes (%64), Bacteroidetes (%23), Proteobacteria (%8) ve Actinobacteria (%3) olarak adlandırılmaktadır. Diğer daha az yaygın gruplar arasında ise Verrucomicrobia (örneğin, Akkermansia) ve Fusobacteria gibi bakteriler bulunmaktadır (5).

Yaşamın özellikle ilk iki yılı, mikrobiyomun dinamik olduğu ve bağışıklık sistemi, metabolik denge ve bilişsel işlevlerin hızla olgunlaştığı bir dönemdir (6). Hayvan modelleriyle yapılan araştırmalar, bu erken dönemde mikrobiyomun geçici bozulmasının bile uzun vadeli ve kalıcı sağlık sorunlarına yol açabileceğini göstermektedir (7,8). Özellikle bu dönemde antibiyotik maruziyeti, bağırsak mikrobiyotasını bozarak disbiyoz (mikrobiyota dengesizliği) oluşumuna neden olabilir. Bu durum, bağışıklık sistemini otoim-

mün hastalıklar (örneğin tip 1 diyabet) veya oto-inflamatuvar hastalıklar (örneğin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit) yönünde değiştirebilir. Ayrıca, bağırsaktan kaynaklanan nörotransmitterler, merkezi sinir sistemi üzerinde kritik bir rol oynar; bu da demans, Parkinson ve otizm gibi nörolojik hastalıkların gelişimini etkileyebilir. Bunun yanında, enerji metabolizması ve metabolik hastalıklar (obezite, tip 2 diyabet, ateroskleroz) da bu dengesizlikten olumsuz yönde etkilenebilir (9).

Bu derleme, antibiyotik maruziyeti ile bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz arasındaki ilişkinin, diyabet, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığının patogeneziindeki rolünü incelemeyi amaçlamaktadır. Aynı zamanda bu alandaki mevcut araştırmalar ve tedavi yöntemleri gözden geçirilerek gelecekte yapılacak çalışmalara dair yeni sorular ve hedefler ortaya koymak hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık alanında akademik okuryazarlık çalışması kapsamında bir araya gelen yazarların ilgi alanlarına göre konu paylaşımının ardında derleme çalışması için Temmuz 2023'te kapsamlı literatür taraması yapıldı. Türkçe ve İngilizce dillerinde yayımlanan araştırma makaleleri, sistematik derlemeler, uzman görüşleri, tezler, konferans özetleri; 'Mikrobiyota', 'Antibiyotik Maruziyeti', 'Disbiyoz', 'Obesite', 'Diyabet', 'İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları', 'Çölyak' terimleri ile bu terimlerin İngilizce karşılıkları anahtar kelime olarak kullanılarak "TR Dizin", "PubMed", "Google Scholar", "Web of Science" ve "Science Direct" veritabanlarında tarandı. Toplam 121 makale incelendi; güncellik, orijinallik ve araştırma konusuna katkı ölçütlerine göre seçilen 92 makale derlemeye dahil edildi. Antibiyotik maruziyeti ile ilişkisi irdelenen dört hastalık grubunda başlıca patogenetik özellikleri göstermek için şematik özet figürü (Şekil 1) oluşturuldu. İlgili alanda araştırma planlayanlar için anahtar kavramlar Tablo 1'de, açık uçlu araştırma soruları ise Şekil 2'de sunuldu.

### **Antibiyotik maruziyeti ve tip 1 diyabet**

Antibiyotik kullanımı sonucunda bağırsak mikrobiyotasında oluşan disbiyoz, bağışıklık yanıtlarını etkileyebilir ve Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) gibi otoimmün hastalıkların gelişmesine sebep olabilir.

Hayvan çalışmalarında; geniş spektrumlu bir antibiyotikle tedavi edilen non-obez-diyabetik (NOD) farelerin bağırsak mikrobiyota bileşiminin değiştiği, bağırsak lamina propriasındaki regülatuar T hücrelerinin (Treg'ler) oranının azaldığı ve bu gibi değişikliklerin T1DM sıklığını arttırdığı saptanmıştır (10).

Bağırsak mikrobiyotasının T1DM gelişimindeki özgül rolü ile ilgili pek çok şey henüz keşfedilmemiştir. T1DM hastalarının bağırsak mikrobiyotaları üzerine yapılan bazı çalışmalarda tip 1 diyabet hastalarının bağırsak mikrobiyotasında, sağlıklı olan kontrol grubuna kıyasla Firmicutes/Bacteroidetes oranının anlamlı şekilde daha düşük ve bütirat üreten bakteri türlerinin oranının anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu veriler, Bacteroidetes grubu bakterilerin yapısında bulunan LPS gibi moleküller ile inflamatuvar bağışıklık yanıtını ve otoimmunitiyi tetikleyebileceğine işaret etmektedir. Ayrıca Treg hücrelerinin oluşumunu artırarak antiinflamatuvar etkinlik gösteren ve bağırsak bariyer fonksiyonlarını güçlendirmede önemli bir molekül olan bütirat miktarının azalması ile de bağırsakta inflamatuvar sürecin tetiklenebileceği öne sürülmektedir (11,12).

Bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen disbiyozda; tedavi amacıyla kullanılmayan ancak tarımsal ve hayvansal gıdaların tüketimi ile oluşan çevresel antibiyotik ve insektisid (neonikotinoid) maruziyetinin de rolü olabileceği düşünülmektedir. Tip 1 diyabet tanısını yeni almış 51 çocuktan oluşan grup ile yaşları eşleştirilmiş 67 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada; bağırsak mikrobiyotası 16S rRNA dizileme profilleri ile 28 farklı antibiyotik ve 12 farklı neonikotinoidin kütle spektrometri yöntemi ile ölçülen idrar konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Çalışmada Tip 1 diyabetli çocukların idrarında antibiyotik ve neonikotinoid düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, bağırsak mikrobiyotalarında ise bütirat üreten bakterilerin miktarının kontrol grubuna göre daha düşük yoğunlukta olduğu ve bu disbiyotik durum ile T1DM gelişimi arasındaki ilişkinin anlamlı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (13).

### **Antibiyotik maruziyeti ve çocukluk çağı obezitesi**

Bağırsak mikrobiyotası bahsedilen bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde etkili olduğu gibi, metabolizmanın ve enerji dengesinin düzenlenmesinde de rol

oynamaktadır. Özellikle kritik gelişim dönemlerinde antibiyotik kullanımı yoluyla bağırsak mikrobiyotasının bozulması, potansiyel olarak kilo alımını ve obeziteyi tetikleyebilir. Hayvan çalışmalarında, bağırsak mikrobiyotasının antibiyotiklerle değiştirilmesinin metabolizmada değişikliklere ve yağ depolanmasında artışa yol açabileceğine yönelik bulgular elde edilmiştir (14). Bu bulguların insan obezitesi için de geçerli olup olmadığını göstermek için ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Çocukta bağırsak mikrobiyotasının oluştuğu ilk birkaç yıl, özellikle antibiyotikler olmak üzere dış etkenlerin ciddi bozukluklara sebep olabileceği kritik dönemi temsil eder. Hamilelikte antibiyotik kullanımı/maruziyeti, yenidoğanın doğum sırasında anneden aldığı kurucu mikrobiyotasının bileşimini değiştirir. Yenidoğan mikrobiyotasında meydana gelen bozulmaların obezite gelişimine yol açtığı öne sürülmüştür. Doğum öncesi geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalmanın, erken çocukluk döneminde aşırı kilo alma riskini arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin sezaryen doğum ile yenidoğan, annenin vajinal florasına maruz kalmadığı aksine cilt florasına maruz kaldığı için yenidoğanın ağız ve bağırsak mikrobiyotası biyoçeşitliliğinde değişimler görülecektir. Bu durum tercih edilen doğum şekillerine göre bağırsak mikrobiyotasının değiştiğini göstermektedir (15).

### **Bağırsak mikrobiyotası, tip 2 diabetes mellitus ve obezite**

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer gibi organlarda meydana gelen insülin direnciyle birlikte yetersiz insülin salınımının da eşlik ettiği tip 1 diyabete göre daha yaygın olan diyabet türüdür (16). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 verilerine göre dünyada 537 milyon diyabet hastası bulunmaktadır. IDF 2015 Diyabet Atlası'na göre Türkiye %12,8 oranla Avrupa'nın en yüksek diyabet prevalansına sahip ülkesidir (17). Tip 2 diyabetin sıklığındaki artışın başlıca sebepleri arasında obezite ilk sırada gelirken geniş spektrumlu antimikrobiyallerin yaygın kullanımı da bu sebepler arasında gösterilmektedir (14).

T2DM hastalarının bağırsağında kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA), lipitlerin, safra asitlerinin üretimi ve dağılımında bozulmalar ve çeşitli fırsatçı patojenle-

**Tablo 1.** Derlemede kullanılan bazı önemli terimler

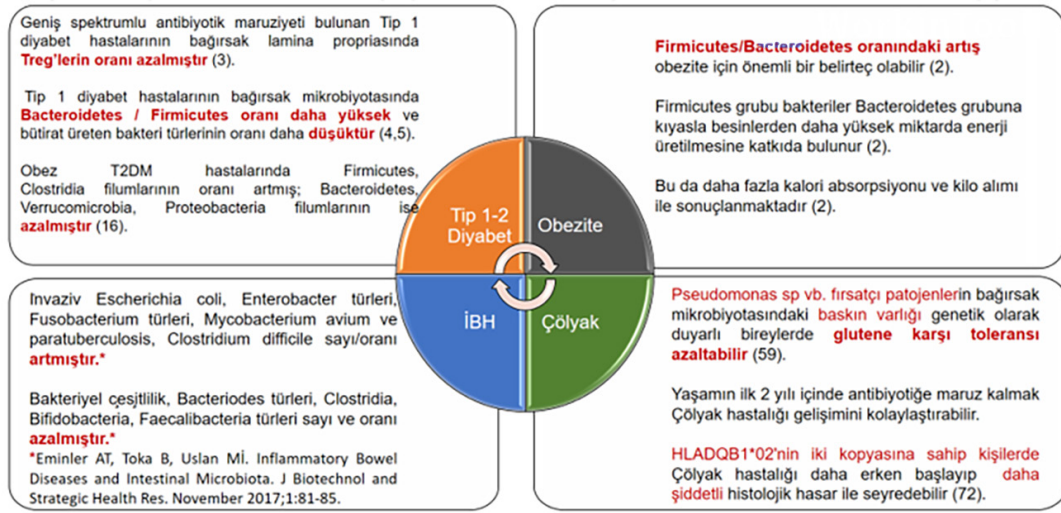
|                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Disbiyoz:</b> Bağırsak mikrobiyota bileşiminin homeostasinin bozulmasıdır. Bağırsağın işlevsel ve metabolik faaliyetlerinde değişikliklere yol açar.                                                                                                                     |
| <b>Germ-free fare:</b> Steril koşullarda doğup büyüyen dolayısıyla mikrobiyota (bakteri ve mantar) içermeyen fareler.                                                                                                                                                       |
| <b>Kısa zincirli yağ asitleri:</b> Ağırlıklı olarak bütirat, propiyonat ve asetat. Bağırsakta özellikle anaerobik bakteriler tarafından yürütülen kompleks karbonhidrat fermentasyonunun metabolik ürünleridir. Enerji kaynağı ve sinyal molekülleri olarak işlev görürler. |
| <b>Lipopolisakkarit:</b> Gram negatif bakterilerin dış zarlarında bulunan bir endotoksin.                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bakteriyel Lipopolisakkarit:</b> CD44, LBP ve Toll-like reseptör 4' e bağlanarak doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin harekete geçirilmesinde kilit role sahiptir.                                                                                                     |
| <b>Prebiyotik:</b> Bağırsak mikrobiyal bileşiminin yeniden oluşturulması, disbiyozun ve konak metabolizmasının tamiri üzerinde olumlu bir etki oluşturabilecek diyet bileşenleri. Çoğunlukla sindirilemeyen liflerden oluşur.                                               |
| <b>Probiyotik:</b> Bağırsak mikrobiyal bileşiminin yeniden oluşturulması, disbiyozun ve konak metabolizmasının tamiri üzerinde olumlu bir etki oluşturabilecek canlı mikroorganizma.                                                                                        |
| <b>Postbiyotik:</b> Mikroorganizmaların ortama verdikleri kısa zincirli yağ asitleri (bütirat) ve bakteriyosin gibi küçük moleküllu metabolik yan ürünler.                                                                                                                  |
| <b>Sinbiyotik:</b> Prebiyotik ve probiyotikleri birlikte içeren sinerjik etkili besin takviyeleri.                                                                                                                                                                          |

rin sayısında artış olduğu, mikrobiyota kompozisyonu ve fekal metabolitlerin çeşitliliğinde önemli değişiklikler olduğu görülmüştür. Mikrobiyotamızdaki denge- nin en önemli göstergelerinden biri olan Firmicutes/ Bacteroidetes oranının T2DM hastalarında değiştiği, bazı araştırmalarda arttığı bazılarında ise azaldığı gösterilmiştir (18). Bir araştırmada obez T2DM hastalarında Firmicutes ve Clostridia filumlarının oranının arttığı; Bacteroidetes, Verrucomicrobia, Proteobacteria filumlarının ise azaldığı gösterilmiştir. Bu bakterilerden Verrucomicrobia bağırsaktaki anti-inflamatuvar durumun korunmasında ve insülin duyarlılığında önemli bir filumdur. Verrucomicrobia'nın azalmasıyla oranı artan fırsatçı Proteobacteria'nın (Escherichia ve Shigella gibi) T2DM gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (19). Başka bir çalışmada bu bulgulardan farklı olarak Firmicutes'in de içinde olduğu bütirat üreten bakterilerin sayısında azalma görülmüştür. Aynı şekilde Bacteroidetes ve Verrucomicrobiae filumlarında da azalma ve patojen bakterilerin sayısında artma görülmüştür (20,21).

Bağırsak mikrobiyotası çeşitli mekanizmalarla glukoz homeostazisini etkiler. Bu mekanizmalardan bazıları fermentasyonla sekonder etkileri olan metabolitlerin üretimi, inflamatuvar kaskadın aktivasyonu ile bağırsak geçirgenliğinin artması ve inkretin gibi çeşitli hormonların üretimidir. Sindirilemeyen karbon-

hidratlar bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilerek KZYA üretilir. KZYA'nın GPR reseptörleriyle birlikte glukoz metabolizmasında önemli rolleri vardır. Tokluk hormonlarının salınımını arttırarak iştahı bastırırlar ve insülin sekresyonunda artışa sebep olurlar (22). Ayrıca GLUT4 reseptörünün sayısını arttırarak periferde glukozun hücre içine alınmasını arttırırlar (5). KZYA'dan olan asetat, propionat, bütirat sadece bir enerji kaynağı değil, aynı zamanda sinyal molekülleri. Bacteroidetes daha çok asetat ve propiyonat üretirken Firmicutes çoğunlukla bütirat üretmektedir (20). Sistemik dolaşıma katılarak perifer dokulardaki metabolizma ve fonksiyonu etkilerler (23). Özellikle bütiratın bağırsak immün dengesinin sürdürülmesinde, bağırsağın inflamasyondan ve karsinogenezden korunmasında önemli rolü vardır. Örneğin LPS'nin dolaşıma katılıp inflamatuvar etki oluşturmasını engeller (21).

Bazı çalışmalarda Firmicutes/Bacteroidetes oranındaki artışın obezitede önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Firmicutes grubu bakteriler Bacteroidetes grubuna kıyasla besinlerden daha yüksek miktarda enerji üretilmesine katkıda bulunur. Bu da daha fazla kalori absorpsiyonu ve kilo alımı ile sonuçlanmaktadır (6). Bağırsak mikrobiyotası bulunmayan (germ-free) fareler yağdan ve şekerden zengin diyetle beslense de besinden enerji üretme verimi düşük oldu-



Şekil 1. Diyabet, obezite, İBH ve çölyak hastalıklarının bağırsak mikrobiyotasında görülen değişimler



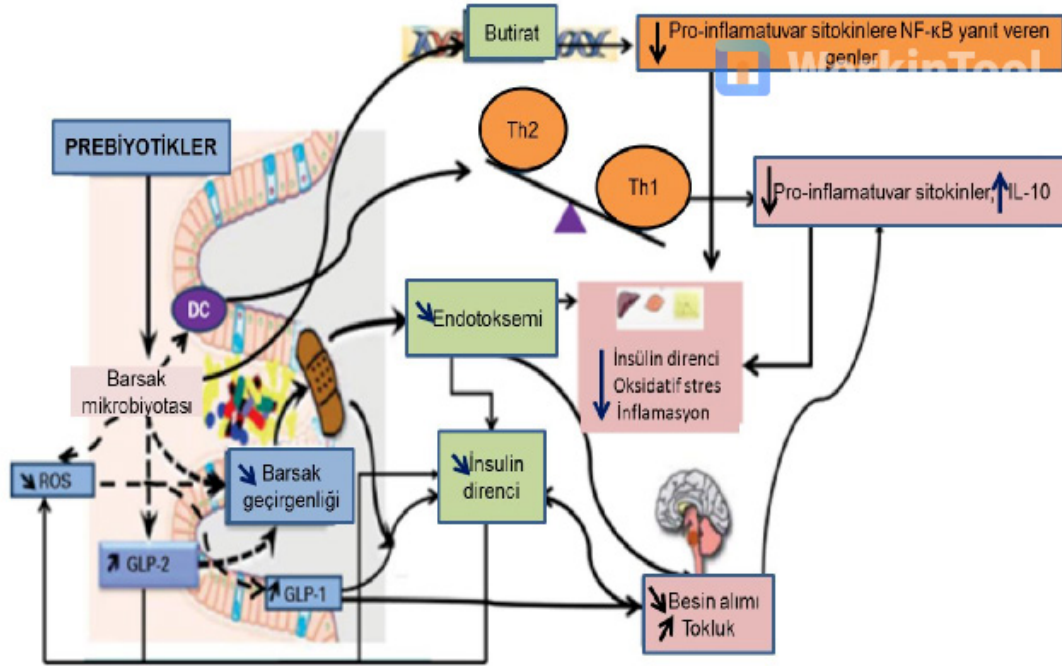
Şekil 2. Açık uçlu araştırma soruları

ğu için zayıf kalmakta ve ihtiyacı olan kaloriyi elde edebilmek için daha fazla beslenmektedir (24).

Obez T2DM hastalarının bağırsak mikrobiyotasında Gram negatif bakteri sayı ve oranının arttığı belirlenmiştir. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS) endotoksiktir, bağırsak geçirgenliğini artırır ve lipopolisakkarit bağlayan proteine (LBP'ye) bağlanarak dolaşıma katılır. Dolaşıma katılan LPS, başlıca makrofajlarda bulunan TLR4 reseptör kompleksine bağlanarak proinflamatu-

var sinyal yolağını aktifleştirir. Bir çalışmada LPS'nin insan kas hücrelerinde janus kinaz (JNK) fosforilasyonunu ve MCP-1 ile IL-6 gen ekspresyonunu artırdığı böylece inflamatuvar cevaba yol açtığı, bu inflamatuvar cevabın insülinle stimüle olan IRS-1, Akt ve AS160 genlerinin fosforilasyonunu bozduğu ve böylece glukoz transportunu bozarak insülin direncine sebep olduğu vurgulanmıştır (25). Ayrıca TLR4 reseptörünün bloke edilmesiyle inflamatuvar yanıtın baskılandığı ve dolayısıyla LPS nedenli insülin direncinin oluşmadı-





Şekil 3. Prebiyotiklerin etki mekanizmaları

ğı görülmüştür (25). Başka bir çalışmada ise LPS gibi endotoksinlere maruziyetin hipotalamustaki JNK aktivitesini arttırdığı ve insülin direncine sebep olduğu belirtilmiştir (26). Sonuç olarak inflamasyon kaskadının aktifleşmesi insülin metabolizmasını bozmakta; obezite, insülin direnci gibi metabolik hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (19,21). Bu nedenle bağırsak bariyerinin sağlamlığı LPS geçişinin engellenmesi ve T2DM gibi metabolik hastalıkların ortaya çıkmasının önlenmesi açısından önemlidir.

### Antibiyotik maruziyeti ve T2DM

T2DM çoğunlukla yetişkinleri etkilediğinden, antibiyotik kullanımı ile T2DM tanısı arasındaki ilişkiye dair veriler yetişkinleri kapsayan kohort çalışmalarından elde edilmiştir. Bununla birlikte epidemiyolojik araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının gelişiminde en önemli dönem olan yaşamın ilk üç yılında antibiyotiğe maruz kalmanın T2DM gelişiminin önemli nedenlerinden olan çocukluk obezitesi ve santral yağlanma ile ilişkisine dikkat çekmektedir (17,24,27). Örneğin yaşamın ilk yılında birden fazla kez antibiyotik tedavisi alan bebeklerde 12 yaşına geldiğinde obezite görülme prevalansı antibiyotik almayan bebeklere göre yaklaşık iki kat fazladır. Bebeğin ilk antibiyotik tedavisini

yaşamın ilk üç ayında alması bu riski üç katına kadar çıkarmaktadır (17,24,27).

Antibiyotik maruziyetinin de etkili olduğu mikrobiyota değişiminin insülin direncinin ve diyabetin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu kesin değildir (24). Yapılan araştırmalar yüksek gelirli ülkelerde çocukların %70'inden fazlasının 2 yaşına kadar en az 1 kere antibiyotik tedavisine maruz kaldığını göstermektedir (28). Ayrıca bu oran düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksektir (29). Günümüzde yenidoğanların %5'inden fazlasına antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. Toplam 13 çalışmanın bir arada incelendiği bir meta-analizde 527.504 çocuk değerlendirilmiş ve çocukluk çağında birden fazla kez antibiyotik tedavisine maruz kalmanın ve özellikle ilk altı aydaki maruziyetin çocukluk çağında obeziteyle yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Antibiyotiğe bir kez ve 6-24 ay arasındaki dönemde maruz kalanlarda obezite sıklığında anlamlı bir artış gözlenmemiştir (30,31). İnfant dönemindeki antibiyotik maruziyetinin sebep olduğu etkilerden korunmada emzirme, sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite gibi geleneksel koruyucu faktörlerin yetersiz kaldığı bildirilmektedir (27).

Sistemik bir derlemenin verilerine göre hamile kadınların %25'ine antibiyotik reçete edilmektedir.



Hamileliğin son haftalarında, özellikle vajinal kolonizasyon taraması pozitif saptananlarda, neonatal invaziv B grubu streptokok enfeksiyonunu önlemek amacıyla genellikle amoksisilin ve penisilin gibi betalaktam grubu antibiyotikler reçete edilmektedir. Antibiyotik, plaseenta aracılığıyla neonatal kan dolaşımına katılmakta ve bebeğin bağırsağındaki mikrobiyota yapılanmasını bozmaktadır. Annenin doğum sırasında ve öncesinde antibiyotik kullanması vajinal ve intestinal mikrobiyotasını da etkilediğinden bebeğe doğum kanalından geçiş sırasında anneye ait mikrobiyal floranın aktarımını bozmaktadır (28,32). Doğum sonrası ise özellikle 0-6 aylık ve 15-24 aylık bebeklerde antibiyotik maruziyeti (dozdan bağımsız olarak) beden kütlesinin ve yağlanmanın antibiyotik almayanlara göre artışına sebep olmaktadır (28). Erken yaşta obezite ve santral yağlanma insülin direncine ve T2DM'ye yol açmaktadır. Mikrobiyota kompozisyonunun şekillendiği kritik infantil dönemde maruz kalan antibiyotikler obezite ve insülin direncinin yanısıra alerjik rinit, atopik dermatit hatta dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (28). Yetişkin kohort çalışmalarından elde edilen verilerde ise, diyabet hastalarında tanıdan en az 6 ay önce antibiyotik maruziyeti öyküsünün bulunması antibiyotiğin diyabet riskini artırmasıyla ilişkilendirmekte, bu risk antibiyotiğin kullanım süresine ve tipine göre değişmektedir (14).

### **Bağırsak mikrobiyotası ve obezite: Deneysel çalışmalar**

Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu kişinin nasıl ve neye göre kilo alıp verdiğini etkilemekte, bu kompozisyonun değişmesi ise kişide obeziteye eğilim yaratabilmektedir. Fare ve insan bağırsağındaki en önemli dört filumun benzerliği hayvan çalışmalarından elde edilen verilerin yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır. Germ-free farenin normal bir fareden zayıf olması mikrobiyotanın verimli enerji kullanımındaki önemli rolünü göstermektedir (33). Yapılan bir çalışmada farelere uygulanan subteröpatik antibiyotik tedavisinin (STAT) kontrol farelere kıyasla kilo artışına ve glukoz intoleransına sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca STAT, yağ asidi metabolizmasında, hepatik yağlanmada rol oynayan genlerin ekspresyonunu da değiştirmektedir. Germ-free farede ise STAT'ın herhangi bir etki oluşturmaması antibiyotiğin kilo artışına olan etkisinin mikrobiyotanın

varlığına bağlı olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, STAT uygulanmış ve mikrobiyotasındaki denge bozulmuş olan fareye sağlıklı fareden fekal transplantasyon yapıldığında fare sağlıklı beslenirken kilo alımında iyileşme olduğu, yağlı beslenmeye geçince olumlu etkinin kaybolduğu ve kilo alımının tekrardan arttığı görülmüştür. Yüksek yağlı diyet, bağırsak bakterilerinde ZO-1 ile okludin gibi sıkı bağlantı proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonlarını azaltarak bağırsak permeabilitesinde artışa yol açmaktadır (34). Tam tersi şekilde, STAT faresinin fekal içeriği germ-free fareye oral yolla verildiğinde aynı STAT faresi gibi obez olmuştur (17). STAT faresinin fekal içeriğinde yoğun miktarda KZYA bulunur. KZYA, intestinal enteroendokrin hücrelerden peptid YY adlı hormonun salgılanmasını artırır. Peptid YY hormonu intestinal emilim süresini uzatarak ve diyetten enerji eldesini artırarak obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (35). Bu bulgular, obezitenin ortaya çıkmasına antibiyotik maruziyetinin hangi mekanizmalarla katkıda bulunduğuna ışık tutmaktadır. Antibiyotik maruziyeti, mikrobiyotada geçici bozulmaya sebep olsa da yağ dokusu ve metabolik hormonlar üzerindeki etkisi uzun süreli olmakta ve T2DM'ye sebep olabilmektedir. Maruziyet sonrası antibiyotik kesildiğinde bağırsak mikrobiyotası normal kompozisyonuna dönse de antibiyotiğin sebep olduğu metabolik etkiler sürmektedir (36).

### **Antibiyotik tedavisinin yararını gösteren deneysel ve klinik çalışmalar**

Obezite ve T2DM'de TNF, IL-6, IFN $\gamma$  ve LPS gibi inflamatuvar moleküller etkileriyle öne çıkmakta; kas, karaciğer ve yağ dokusunda düşük dereceli ve persistan bir inflamasyonun yanı sıra intestinal geçirgenliğin artmasına ve mikrobiyal ürünlerin dolaşıma katılmasında artışa sebep olmaktadır. Bir çalışmada obez ya da yüksek yağlı diyetle beslenen ve disbiyotik bağırsak mikrobiyotası nedeniyle plazma LPS düzeyi yüksek olan farelerde antibiyotik verilmesinin ardından yüksek plazma LPS seviyesinin düştüğü görülmüştür. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak antibiyotiğin yüksek yağlı diyetle beslenen farenin yağ dokusunda meydana gelen inflamasyonu, oksidatif stresi, makrofaj infiltrasyonunu ve artan bağırsak permeabilitesini azalttığı, yağlı diyetle indüklenen adiposit hipertrofisini önlediği, diyabet ile obezitenin metabolik parametrelerini iyileştirdiği

ve kandaki LPS seviyelerini düşürerek endotoksemiye azalttığı görülmüştür. Sonuç olarak antibiyotik tedavisinin bu gibi durumlarda olumsuz sekonder etkileri azaltarak fayda sağlayabileceği görülmüştür (34).

Antibiyotik direnci gelişme riski nedeniyle çocuklarda antibiyotik maruziyetinin kilo alımına olan etkisinin araştırıldığı klinik deneyler çok azdır. Değişen antibiyotik dozlarıyla yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ise düşük ve orta gelirli ülkelerde antibiyotiğin 1 ay-12 yaş arasındaki çocukların boy ve kilosunda artışa sebep olduğu görülmüştür. Çocuklardaki kilo artışı en çok Afrika ülkelerinde görülmüştür. Bunun nedeni; yetersiz su, gıda ve çevre hijyeni nedeniyle sık geçirilen enfeksiyonların büyümeye olan olumsuz etkisinin antibiyotikler ile kısmen düzeltilmiş olması olabilir (37). Bununla birlikte malnütrisyona çocuklarda kilo alımına destek amacıyla antibiyotiğin rutin olarak kullanımı antibiyotik direncinin oluşturacağı riskler öngörülerek önerilmemiştir. Başka bir klinik çalışmada infantlara ve küçük çocuklara iki yıl boyunca günde bir defa trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi verilmiş ancak plasebo verilen kontrol grubuyla kıyaslandığında kilo alma ya da obezite açısından anlamlı etki oluşturmadığı gösterilmiştir (38).

T2DM gelişimini engellemek için yapılan antibiyotik çalışmaları az sayıdadır. Bir araştırmada, bozulmuş glukoz toleransı bulunan 12 erkek gönüllüye 4 günlük geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (vankomisin 500 mg, gentamisin 40 mg, meropenem 500 mg kokteyli günlük bir kez) uygulanmış; uygulamadan hemen önce, hemen sonra ve 6 hafta sonra post-prandiyal glukoz toleransı, post-prandiyal insülin salınımı ve bağırsak hormonları ölçülmüştür. Antibiyotik tedavisi uygulandıktan hemen sonrasında bağırsak mikrobiyotaya yoğunluklarında ciddi azalma görülmüştür. Ancak post-prandiyal glukoz toleransında, insülin sekresyonunda, plazma lipid konsantrasyonunda bir farklılık görülmemiştir. Akut ve reversibl peptit YY sekresyonundaki artış dışında post-prandiyal bağırsak hormon üretiminde farklılık gözlenmemiştir (39).

### **Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotikler ile tedavi**

Obezite ve T2DM hastalarının disbiyotik bağırsaklarını yeniden yapılandırmak için farklı prebiyotikler, probiyotikler ve sinbiyotiklerin yeni tedavilerde kul-

lanılması planlanmaktadır (40). Probiyotikler patojen olmayan canlı mikroorganizmalardır ve bozulan Firmicutes/Bacteroidetes oranının ve bütirat üreten bakterilerin sayısının artmasını sağlar. Aynı zamanda probiyotikler bağırsak bariyerinin geçirgenliğini ve LPS geçişini azaltır, inflamasyonu engeller. Probiyotiklerden *Lactobacillus reuteri* bakteri türünün bozulmuş glukoz toleranslı bireylere 4 hafta boyunca verilmesi insülin duyarlılığında bir değişim olmadan insülin sekresyonunda artışa sebep olduğu görülmüştür. İnsülin alan T2DM'li hastalara 12 hafta boyunca *Lactobacillus reuteri* verildiğinde ise insülin duyarlılıklarını arttırmış ancak HbA1c değerlerinde bir değişiklik oluşturmamıştır. Probiyotikler için besin kaynağı olan prebiyotikler kolonda fermente edilerek KZYA'yı oluştururlar ve glukoz metabolizmasıyla iştahın regülasyonunu sağlarlar. İnsülin T2DM ile en çok ilişkili olan prebiyotiktir. Prebiyotiklerle probiyotiklerin birlikte kullanımı ise tek başlarına kullanımlarına göre daha etkilidir (18). Örneğin insülin ile *Lactobacillus acidophilus*'un birlikte alınması bütirat üretiminde tek başlarına yarattıkları etkiden 14,5 kat daha fazladır (18). Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin bağırsağın immün homeostazisi üzerindeki olumlu etkileri Şekil 3'te gösterilmiştir (41).

### **Fekal mikrobiyota transplantasyonu**

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) metabolik sendromlu ya da T2DM'li hastalarda insülin duyarlılığını arttırmak için ve disbiyotik bağırsağın iyileştirilmesi amacıyla kullanılmıştır. Sağlıklı donörden fekal mikrobiyota nakli alan metabolik sendromlu hastaların bir kısmında bütirat üreten mikrobiyota miktarı ile birlikte insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (42). Obez donörden yapılan FMT kilo alımına sebep olurken zayıf donörden yapılan FMT'nin obez metabolik sendromlu hastalarda insülin direncini azalttığı görülmüştür (42). Bu nedenle prebiyotik ve probiyotikler gibi FMT; obezite ve T2DM'nin yol açtığı disbiyozun tedavisinde etkili bir yöntem olarak görülmüştür.

### **Antibiyotik maruziyeti ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları**

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), mukozal immün sistemin uygunsuz aktivasyonundan kaynaklanan bağırsakların kronik iltihabi bir durumudur (43).

Başlıca Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki alt tipi bulunur. İBH her yaşta görülebilmekle birlikte en sık yaşamın ikinci ile dördüncü dekadı arasında ortaya çıkar ve nükslerle giden, kronik bir seyir gösterir (44).

### ***İnflamatuvar bağırsak hastalıkları: epidemiyoloji, patogenezi ve klinik***

Türkiye'nin de üyesi olduğu Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü'nün (OECD) 34 ülke/bölgede İBH ile ilişkili hastane yatışlarını (hastalık şiddetinin göstergesi) kaydeden ve 1990-2016 yılları arasını kapsayan veri tabanına göre hastalık prevalansı Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya'da en yüksek; Asya, Karayipler, Latin Amerika ve Güney Avrupa'da ise en düşük oranlarda gözlenmiştir (45). Yıllar içinde, düşük prevalanslı ülkelerde İBH ile ilişkili hastane yatışlarında büyük artış kaydedilmiştir. Türkiye, OECD ülkeleri içinde üçüncü en düşük hospitalizasyon oranına (100.000'de 10,8) ve en yüksek ortalama yıllık artış yüzdesine sahiptir (%10,4, %95 CI: 5,2-15,9) (44). Son yıllarda çocuk hasta sıklığında artış görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 0-18 yaş arasında İBH tanısı alan 53 olgu irdelenmiş, olguların 18'inde CH, 35'inde ÜK tanısı bulunduğu, olguların üçte ikisinde ÜK gözlenmesinin İBH'nin güney ülkelerindeki epidemiyolojik dağılımı ile uyumlu bulunmuştur. Hastalığın erken başlangıçlı olması iştahsızlık ve kronik malnutrisyona bağlı büyüme geriliğine yol açabilmektedir (46).

ÜK ve CH arasındaki ayrım büyük oranda etkilenen bağırsak bölgelerinin dağılımına ve morfolojik değişimlerin özelliklerine göre yapılır. ÜK, kolon ve rektumla sınırlıdır, mukoza ve submukozayı etkiler. Diğer taraftan CH, gastrointestinal kanal boyunca herhangi bir bölgeyi tutabilir ve sıklıkla transmural gelişir. CH ve ÜK'de en sık yakınma karın ağrısı ve ishaldir. ÜK'de rektal kanama, CH'de ise kilo kaybı ve perianal hastalık daha sık görülür. CH'nin tedavi sürecinde cerrahi girişim (kolektomi), ÜK hastalarına kıyasla daha sık gerekli olabilmektedir (47).

### ***Antibiyotik maruziyeti ve insanlarda İBH riski***

İBH'nin kesin etiyolojisi halen bilinmemekle birlikte, antibiyotik maruziyetinin mikrobiyomu etkileyerek İBH gelişiminde bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının derinlemesine analiz edil-

diği çalışmalarda, antibiyotik kullanımının mikrobiyom üzerinde uzun süreli etkileri olduğu saptanmıştır (48). Antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini araştırmak üzere yapılan prospektif tasarımlı bir klinik araştırmada, sağlıklı gönüllülere 7 gün süreyle Klindamisin verilip takibinde 2 yıl boyunca mikrobiyom yapılarındaki değişim incelenmiş, Bacteriodes cinsi bakterinin 2 yıl sonra bile eski kompozisyonuna dönemediği tespit edilmiştir (48).

Antibiyotik kullanımı ile İBH riski arasındaki ilişkiyi gösteren birçok kohort çalışması bulunmaktadır. İngiltere'de yürütülen ulusal veri tabanı çalışmasında, çocukluk döneminde anaerobik mikroorganizmalara etkili antibiyotik maruziyetinin doza bağımlı bir şekilde İBH riski ile ilişkili olduğu ve 1 yaşından önce antibiyotiğe maruz kalanlarda bu riskin 5,5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Anaerobik mikroorganizmalara etkili her bir antibiyotik kürü İBH riskinde %6'lık artışla ilişkilendirilmiştir (49). Bu bulgular; özellikle İBH açısından aile öyküsü bulunan çocuklarda anaerobik mikroorganizmalara etkili antibiyotik kullanımının kanıta dayalı endikasyonlar ile sınırlandırılmasının, toplumdaki İBH insidansını azaltıcı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür (49).

### ***Hijyen hipotezi***

Enfeksiyonlar bağırsak mukoza geçirgenliğini arttırıp immün homeostazisi inflamasyon yönünde bozarak İBH gelişim riskinin artmasına yol açabileceği gibi İBH'ye karşı koruyucu bir faktör de olabilir. Aşırı yoksulluk nedeniyle kişisel temizlik, yeterli beslenme ve tedavi olanaklarından yoksun şekilde yaşayan kişilerde İBH gelişim oranının düşüklüğü, 'Hijyen Hipotezi' olarak bilenen yaklaşımı desteklemektedir (49). Belirli mikroorganizmaların bağırsakta yerleşik bulunmasının İBH'ye karşı koruma sağladığı görülmüştür. Antibiyotik maruziyeti, bu koruyucu organizmaları ortadan kaldırır ve İBH gelişim riskine sebebiyet verebilir.

### ***Hayvan modellerinde antibiyotik maruziyeti ve İBH ilişkisi***

Hayvan çalışmaları, antibiyotik tedavisi ile bağırsaktaki inflamatuvar değişiklikler arasında nedensel ilişkilerin kurulmasında yardımcı olmuştur. Günümüzden 70 yıl önce yapılan bir çalışmada yüksek dozda (50 mg) streptomisin uygulanan farelerin bağırsak mik-

roflorasının bozulduğu, *Salmonella enteritidis* enfeksiyonuna daha duyarlı hale geldikleri ve streptomisin dozu arttıkça duyarlılığın arttığı tespit edilmiştir (50).

Antiinflamatuvar etkinlik gösteren IL-10 geninin silindiği farelerde ve İBH modeli farelerde bağırsak iltihabının spontane şekilde geliştiği görülmüştür. IL-10 geninin silindiği farelerde, standart koşullarda muhafaza edilmeleri halinde kendiliğinden enterokolit geçirdikleri, SPF (spesifik patojen free) olan bir ortamda tutulduklarında da kolit geliştirdikleri gözlenmiştir (51). Bu modeldeki çalışmalar, belirli antibiyotik sınıflarının farklı bağırsak bölgelerinde koliti iyileştirdiğini göstermiştir. Bu da belli mikrobiyom popülasyonlarının bağırsak inflamasyonunu düzenlemede rol oynadığını düşündürmektedir (52). Her iki modelde yapılan çalışmalar, antibiyotik tedavisinin hastalığı önleme amacıyla veya tedavi stratejilerinde kullanıldığında inflamasyonu iyileştirdiğini göstermiştir (53).

Anneden bebeğe vertikal yolla aktarılan mikrobiyomun bebeklerde İBH gelişimini nasıl etkileyebileceğini modelleyen deneylerde IL-10 eksikliği olan anne fareler kullanılmıştır. Farelerin bir kısmına antibiyotiğe maruz kalmış vahşi tip farelerin fekal mikrobiyomu verilmiş, diğer kısmına ise verilmemiştir (kontrol mikrobiyom grubu) (51). Bozulmuş mikrobiyoma maruz kalan annelerden doğan yavrularda, kontrol mikrobiyom grubundan doğanlara göre çok daha ciddi seyirli kolit geliştiği belirlenmiştir. Bu veriler, yavru farelerde doğrudan antibiyotiğe maruziyet bulunmamasına rağmen anneden geçen antibiyotiğe maruz kalmış mikrobiyomun hastalık riskini arttırmak için yeterli olduğunu göstermiştir. Ayrıca, mikrobiyotanın kuşaklar arası aktarımının anlaşılmasına da olanak sağlamıştır (51).

### **İBH tedavisinde fekal mikrobiyota transferi**

Fekal Mikrobiyota Transferi (FMT), sağlıklı vericiden alınan gaytanın disbiyozlu alıcının gastrointestinal sistemine aktarılması işlemidir. Bu şekilde alıcının bağırsak mikrobiyotasının iyileştirilmesi veya yeniden dengelenmesi amaçlanır. FMT'deki temel gaye, hastanın bozulmuş mikrobiyotasını sağlıklı flora ile tamir etmektir. Günümüzde bu işlemin kullanıldığı yaygın endikasyonlar; *Clostridium difficile*'ye bağlı psödomembranöz enterokolit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu ve kronik yorgunluk sendromudur (52).

Halen deneysel bir çalışma olan FMT ile, 70 ülseratif kolitli hastanın tamamladığı randomize bir çalışma konuya ilişkin önemli sonuçlar ortaya koymuştur (53). Altı hafta süren bu deneyde haftada bir kez 36 kişiye lavman yoluyla FMT, 34 kişiye aynı yöntemle su verilmiştir. Yedinci haftada remisyon oranlarında anlamlı fark oluşmuş (%24 vs %5), 1 yıldan az hastalık öyküsü olanlarda daha yüksek etki gözlenmiştir (53). Başka bir çalışmada anti-inflamatuvar ve immünsupresif tedaviye yanıt vermeyen refrakter ülseratif kolit tanılı 30 hastaya FMT uygulanmış ve tedavi yanıtı 12 hafta sonra yapılan endoskopik inceleme ile değerlendirilmiştir (54). Hastaların %43,3'ünde klinik ve endoskopik remisyon, %23,3'ünde FMT sonrası ishal, bulantı, kusma gibi hafif advers etkiler, %30'unda ise tedaviye yanıtızsızlık gözlenmiştir. Tedavi için yüksek öneri gücü oluşturmamakla birlikte bu sonuç, refrakter ülseratif kolit tanılı hastalarda cerrahi girişim kararı öncesi kurtarma tedavi yöntemi olarak FMT'nin düşünülebileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca FMT, immünsupresif tedaviden daha güvenli ve tolere edilebilir görünmektedir (55).

Hafif-orta şiddette ülseratif kolit tanılı 12 hastayı kapsayan randomize kontrollü bir başka çalışmada; FMT ile tedavi edilen grupta remisyon daha fazla görülmekle birlikte plasebo grubuna anlamlı üstünlük gösterememiştir (54). İBH tedavisinde gelecek vadede bir yöntem gibi görünmekle birlikte FMT ile tedavinin rutin uygulama önerileri arasına girebilmesi için daha fazla deneyime ihtiyaç bulunmaktadır.

### **Probiyotikler ile tedavi**

Probiyotiklerin tedaviye olası katkılarını gösteren pek çok pre-klinik çalışma bulunmakla birlikte gerçek yaşam verisi içeren klinik araştırma sayısı henüz yeterli değildir. Probiyotiklerin rotavirus ishalinde, antibiyotik ilişkili ishalde hatta laktoz intoleransında iyileşmeye katkıda bulunduğu bilinmektedir. Probiyotiklerin ayrıca bağırsakta kanser gelişimini indükleyen enzim ve bakteri ürünlerinin miktarını azaltıcı; İBH'de, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda ve bakteriyel aşırı büyüme ile ilişkili mikrobiyal dengesizlikleri ve inflamasyonu azaltıcı; kabızlık ve irritabl kolonda önemli olan pasaj geçiş hızını düzenleyici; bebeklerde alerji ve atopik hastalıkları önleyici; tekrarlayıcı soğuk algınlığı, grip ve hatta ürogenital enfeksiyonları önleyici etkileri bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır

(56). İntestinal flora dengesizliğinde ve kronik enfeksiyonlarda probiyotiklerin faydalı olup olmayacağını belirlemeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmış; *Bifidobacterium longum* HB25 ve *Lactobasillus acidophilus* HL9 probiyotikleri ile tedavi edilen enfeksiyöz etkenli bağırsak hastalarında fekal analiz sonucunda yararlı bakteri miktarında artış gözlenmiş, ishal ve mukozal ödemin azaldığı saptanmıştır (56,57). Bu bulgular dan yola çıkılarak antibiyotik maruziyetiyle oluşan intestinal flora bozuklukları ve ilişkili enfeksiyöz/non-enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde probiyotik/sinbiyotiklerden yararlanılabileceği söylenebilir.

### Antibiyotik maruziyeti ve çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı, duodenumu etkileyen kronik inflamatuvar, otoimmün aracılı bir hastalıktır. Bu otoimmün enteropatiden buğday, çavdar ve arpada bulunan gluten proteininin sorumlu olduğu bilinmektedir (12,58). Her yaşta ortaya çıkabilen ve kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görülen çölyak hastalığının dünya genelinde seroprevalansı %1,4, biyopsi ile doğrulanan çölyak hastalığının prevalansı ise %0,7'dir (58). Çölyak hastalığı; gluten maruziyeti ile tetiklenen kronik ishal ve bağırsak kramplarının yanı sıra –önlem alınmazsa– villöz atrofi ve besin malabsorbsiyonu sonucunda anemi ve osteoporoza yol açabilir, intestinal lenfoma riskini artırabilir (58). Dahası, çölyak hastalığının şizofreni ve tip 1 diyabet gibi ruhsal bozukluklarla birlikteliği de rapor edilmiştir (58). Çölyak hastalığı dünya çapında nüfusun yaklaşık %1'ini etkilemektedir ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. (59,60). 2019'da yayınlanan bir meta-analiz, çölyak hastalığının görülme sıklığının son birkaç on yılda (1990'lardan beri) her yıl %8,4 (%95 CI %6,0-10,8) arttığını ve kadınların çoğunlukta olduğunu ortaya koymuştur (61). Çölyak hastalığı her yaşta ortaya çıkabilir ve çalışmalar, yetişkinlik döneminde gluten toleransında bir kaybın meydana gelebileceğini göstermiştir (62).

Çölyak hastalığı, DQ2 ve DQ8 gibi HLA varyantlarıyla güçlü bir şekilde bağlantılı olmakla birlikte hastalığın gelişiminde çevresel faktörler önemini korumaktadır (63). Çölyak hastalarının bağırsak mikrobiyotasında disbiyozun varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş, *Escherichia coli* ve *Bacteroides* türlerinin bu hastalarda oransal olarak arttığı ve *Bifidobacterium* oranının azaldığı tespit edilmiştir (64,65).

Galipeau ve arkadaşları 2015 yılında çölyak hastalığına genetik yatkınlığı bulunan (yani insan HLA-DQ8 genini eksprese eden) farelerde antibiyotiğe maruz kalma sonucunda seçilerek çoğalan bazı bakteri türlerinin gluten kaynaklı immünopatojeniteyi artırdığını göstermiştir (66). Bu bulgular; geçtiğimiz on yıllar içinde artan çölyak hastalığı sıklığının, sezaryen doğum ve proton pompası inhibitörüne maruz kalma gibi mikrobiyom bozukluklarına yol açtığı belirlenen diğer risk faktörleri ile ilişkili olduğunu gösteren kohort çalışmaları ile tutarlıdır (67,68).

Hayvan çalışması ve pre-klinik çalışmalarda gösterildiği gibi bağırsak mikrobiyotasında fırsatçı patojenlerin artması, bakteriyel elastazın bağırsak translokasyonunu artırması nedeniyle veya moleküler taklit yoluyla glutene özgü T hücrelerinin immün aktivasyonunu indükleyebilmektedir (69-71).

Caminero ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, bir grup steril fare çölyak hastalarından alınan ince bağırsak biyopsi örneklerinden elde edilen fırsatçı patojenler ile (*Pseudomonas aeruginosa* dahil), diğer bir grup steril fare ise sağlıklı kontrol bireylerinden alınan *Lactobacillus* spp. türleri ile kolonize edilmiş ve *P. aeruginosa*'nın fare bağırsağında mukozal translokasyonu artırdığı, gluten peptidlerini modifiye ederek glutene spesifik T hücreleri tarafından tanınmasını yani "immünojenitesini" artırdığı gösterilmiştir (70). Buna karşılık *Lactobacillus* spp. oranı uygun olan sağlıklı farelerde gluten peptidleri parçalanarak immünojenitesinin azaltıldığı gösterilmiştir (70). Bu bulgular birlikte ele alındığında bazı spesifik fırsatçı patojenlerin bağırsak mikrobiyotasındaki baskın varlığının genetik olarak duyarlı bireylerde glutene karşı toleransı azaltabildiği sonucuna ulaşılabılır.

Antibiyotik maruziyetinin çölyak hastalığı gelişim riskini artırdığını gösteren pek çok çalışma, sistematik derleme ve meta-analiz bulunmaktadır (72,73). Jiang ve ark. antibiyotik maruziyetinin çölyak hastalığı riskini artırdığını (Odds oranı=1,2 %95 CI 1,04-1,39), özellikle çocukluk döneminde antibiyotik maruziyetinin anlamlı olduğunu (Odds Oranı=1,15, %95 CI 1,02-1,29) göstermiştir (72). Kamphorst ve ark. yaşamın ilk 2 yılında antibiyotik maruziyetinin çölyak hastalığı riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (74). Ocak 2003 ile Aralık 2011 arasında Minnesota'nın Olmsted bölgesinde doğan 14.000'den fazla çocuğun dahil edildiği



kohort çalışmasında, yaşamın ilk 2 yılında antibiyotik maruziyetinin, çocukluk çağına başlayan çölyak hastalığı dahil 10 farklı rahatsızlığın gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı incelenmiştir. Daha sonra çölyak hastalığı tanısı alan 45 çocuğun yer aldığı kohortta, doza bağımlı olarak antibiyotik maruziyeti anlamlı ilişki göstermiş, bu ilişki kızlarda erkeklere göre daha güçlü bulunmuştur (74).

### **Antibiyotik maruziyetinin zamanlaması**

Antibiyotik maruziyeti ile çölyak hastalığı riskinin arttığını gösteren çalışmaların çoğunda tanımlanan maruziyet yaşamın ilk 2 yılı içinde idi (75-77). Bağırsak mikrobiyotasının 3 yaşına kadar iyice yerleştiği göz önüne alındığında, bu bulguları nedensel bir ilişkiyi destekleyecek şekilde yorumlamak biyolojik olarak akla yatkındır (78). Annenin (doğum öncesi) antibiyotik maruziyetini değerlendiren iki çalışmada, doğum öncesi antibiyotik maruziyeti ile hiç maruz kalmama arasında çocuklarda çölyak hastalığı riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (79,80). Birlikte ele alındığında bu bulgular, antibiyotiğe hayatın hangi evresinde maruz kalındığının çölyak hastalığı gelişme riski açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte; özellikle çölyak hastalığına yatkınlık oluşturan HLA alellerine (HLADQB1\*02 alelleri) sahip T1DM'li çocuklarda çölyak hastalığı ile antibiyotik maruziyeti arasındaki ilişkileri değerlendiren iki büyük kohort çalışmada; ebeveynlerden alınan antibiyotik maruziyetine ilişkin öyküler ile doku transglutaminaz IgA dahil olmak üzere pozitif çölyak serolojilerinin gelişimi ve histolojik olarak kanıtlanmış çölyak hastalığının gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (81,82).

### **Çölyak hastalığı tedavisinde probiyotik ve postbiyotikler**

Gluten maruziyeti çölyak hastalığının başlıca çevresel belirleyicisi olmakla birlikte, glutensiz beslenme ile bağırsak dizbiyozunun bütünüyle düzeltilemediği gösterilmiştir (64,65). Yapılan çeşitli araştırmalarda gluten metabolizması ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki ortaya konulmuş, bakterilerin gluteni parçalayarak immünojenitesini azaltabileceği öne sürülmüştür (83,84). *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* ve *Eubacterium hallii* türlerinin, bağırsak geçir-

genliğinde iyileşmeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (85). Ek olarak oral yoldan uygulanan *Lactococcus lactis*'in deneysel hayvan modelinde antijen-spesifik toleransı indüklediği, dış plağı bakterilerinin ise gluteni hidrolize edebildiği gösterilmiştir (86,87). Elde edilen bu deneysel verilerden konağın yerli bakterilerinin gluteni hidrolizleyebileceğini göstermektedir. Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının yenilenmesinde ve modülasyonunda önemli bir role sahiptir (88). Marasco ve ark. çölyak hastalığında tedavi amacıyla Bifidobacterium ve Lactobacilli içeren probiyotik suşlarının uygulanması sonrasında bağırsak mikrobiyotasının onarıldığını, bağırsak lümeninde gluten peptitlerinin parçalanarak sindirildiğini, böylece gluten alımıyla ilişkili inflamasyonun ve bağırsak geçirgenliğinin azaldığını göstermişlerdir (89).

Postbiyotikler "hayalet probiyotikler" olarak adlandırılır. Konağa sağlık yararı sağlayan cansız mikroorganizmaların ve/veya bileşenlerinin hazırlanması için çalışır (90). Bunlar, probiyotik bakterilerin prebiyotikleri veya canlı bakteriler tarafından üretilen ürünleri tükettiklerinde ya da lizislerinden sonra oluşan biyoaktif bileşiklerdir (91). Postbiyotiklere laktik asit ve biyoaktif peptitler örnek verilebilir. Probiyotiklere kıyasla postbiyotiklerin bazı avantajları vardır. Bunlar daha yüksek stabilite ve güvenlik profilleri, canlı bakteri olmadıkları için mikrobiyal enfeksiyon veya translokasyon riski taşımaması gibi özelliklerdir. Çölyak hastası ve çölyak hastası olmayan deneklerden alınan organoidlerin in vitro modelinde, Freire ve ekibi, *B. fragilis* kaynaklı postbiyotik olarak bütirat, laktat ve polisakkarit A kullanmış ve bunların klaudin-18 molekülünü kapatan sıkı bağlantının ifadesinin artması sayesinde bağırsak geçirgenliğini azaltabileceğini göstermişlerdir (92). Postbiyotikler arasında yer alan gastrointestinal proteazlar, in vitro ve in vivo ortamlarda, gluteni parçalayabilir. Böylelikle ince bağırsağa ulaşan gluten peptit kalıntılarının sayısını azaltır (90). Peptidazlar, laktobasil ya da *B. tequilensis* suşu gibi mikroorganizmalar içeren probiyotik sübatlarından elde edilebilir. *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomonas capsulate* ve *Myxococcus xanthus*'tan gelen diğer prolin endopeptidazlar, immünojenik gluten amino asit dizilerini parçalayarak çölyak hastalarındaki toksisitesini düşürür (90). Postbiyotikler, çölyak hastaları için umut verici yeni bir terapötik yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Antibiyotik

maruziyeti sonucu gerçekleşen mikrobiyota bozukluklarının onarımına yönelik veriler içi yeni çalışmaların planlanması gerekmektedir.

## SONUÇ

Yaşamın özellikle ilk 2 yılında ve sonrasında antibiyotiğe maruz kalmak; bağırsak mikrobiyotasında disbiyozu yol açarak Tip 1 ve 2 Diabetes Mellitus, çölyak hastalığı, İBH gibi inflamasyonla seyreden hastalıkların gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bu tür hastalıkların yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmasında antibiyotik maruziyeti dışında başka risk faktörlerinin daha belirleyici olabileceği de belirtilmektedir. Genetik yatkınlığın mikrobiyota disbiyozu üzerindeki etkisi ve çevresel etmenler ile etkileşime katkısının daha iyi ortaya konulabilmesi için çalışmalarda HLA genotiplemesinin göz ardı edilmemesi önem arz etmektedir. Farklı miktar ve sürelerde antibiyotik maruziyeti sonucunda ortaya çıkan bağırsak disbiyozunun immüno-metabolik denge üzerindeki etkilerini içeren patogenetik süreçler ile bozulan mikrobiyotanın yeniden denge koruyucu biyoçeşitliliğe kavuşturulması için gerekli etkin tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi için uygun hayvan modellerinin geliştirilmesine ve iyi planlanmış kapsamlı klinik çalışmaların yürütülmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

## Teşekkür

Hipotez ve kaynak önerileri ile derleme fikrinin doğmasına katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Recep Öztürk'e ve makale hazırlık süreçlerinde her türlü desteği sunan Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı'na teşekkür ederiz.

## Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Inversetti A, Zambella E, Guarano A, Dell'Avanzo M, Di Simone N. Endometrial Microbiota and Immune Tolerance in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2995.
2. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes

the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2018;24(1):133-145.e5.

3. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82.
4. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(6):852.
5. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog*. 2021;13(1):50.
6. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7.
7. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 2012;488(7413):621-6.
8. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-63.
9. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients?. *Nutrients*. 2020;12(5):1474.
10. Candon S, Perez-Arroyo A, Marquet C, et al. Correction: Antibiotics in Early Life Alter the Gut Microbiome and Increase Disease Incidence in a Spontaneous Mouse Model of Autoimmune Insulin-Dependent Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147888.
11. Zheng P, Li Z, Zhou Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(7):e3043.
12. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):635-50.
13. Xu ZR, Yuan XX, Chen RM, et al. Association between new onset type 1 diabetes and real-world antibiotics and neonicotinoids' exposure-related gut microbiota perturbation. *World J Pediatr*. 2022;18(10):671-9.
14. Fenneman AC, Weidner M, Chen LA, Nieuwdorp M, Blaser MJ. Antibiotics in the pathogenesis of diabetes and inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(2):81-100.
15. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr*. 2008;138(9):1796S-1800S.
16. World Health Organization Fact Sheets, Diabetes [homepage on the internet], [updated 2023 Apr 5, cited 2023 Aug 20], available from: <https://www.who.int/>

- news-room/fact-sheets/detail/diabetes
17. Öcal EE, Önsüz MF. Diyabet Hastalığının Ekonomik Yükü. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*. 2018;3(1):24-41.
  18. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
  19. Ahmad A, Yang W, Chen G, et al. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226372.
  20. Bielka W, Przekaz A, Pawlik A. The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):480.
  21. Özsaç G, Özpak ÖA. Bağırsak Mikrobiyotası ve Tip 2 Diyabetes Mellitus. *JFNG*. 2023;2(1):65-77.
  22. Cingöz AB. Bağırsak Mikrobiyotası, İnsulin Direnci ve Diyabet İlişkisi. *DYT*. 2022;4(2):31-9.
  23. Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Zhang Y, Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine*. 2019;66(3):526-37.
  24. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):639-48.
  25. Liang H, Hussey SE, Sanchez-Avila A, Tantiwong P, Musi N. Effect of lipopolysaccharide on inflammation and insulin action in human muscle. *PLoS One*. 2013;8(5):e63983.
  26. Rorato R, Borges BC, Uchoa ET, Antunes-Rodrigues J, Elias CF, Elias LLK. LPS-Induced Low-Grade Inflammation Increases Hypothalamic JNK Expression and Causes Central Insulin Resistance Irrespective of Body Weight Changes. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1431.
  27. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(10):1290-8.
  28. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(1):16-23.
  29. Rogawski ET, Platts-Mills JA, Seidman JC, et al. Use of antibiotics in children younger than two years in eight countries: a prospective cohort study. *Bull World Health Organ*. 2017;95(1):49-61.
  30. Yıldız SS, Öztaş D. Antibiyotik Kullanımı ve Obezite Arasındaki Köprü: Mikrobiyota mı? *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2019;76(1):99-108.
  31. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, et al. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1508-14.
  32. Dierikx TH, Visser DH, Benninga MA, et al. The influence of prenatal and intrapartum antibiotics on intestinal microbiota colonisation in infants: A systematic review. *J Infect*. 2020;81(2):190-204.
  33. Schuler AF, Schluter J, Zhang Y, et al. The impact of early-life sub-therapeutic antibiotic treatment (STAT) on excessive weight is robust despite transfer of intestinal microbes. *ISME J*. 2019;13(5):1280-92.
  34. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81.
  35. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829.
  36. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014;158(4):705-21.
  37. Gough EK, Moodie EE, Prendergast AJ, et al. The impact of antibiotics on growth in children in low and middle income countries: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g2267.
  38. Edmonson MB, Eickhoff JC. Weight Gain and Obesity in Infants and Young Children Exposed to Prolonged Antibiotic Prophylaxis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(2):150-6.
  39. Mikkelsen KH, Frost M, Bahl MI, et al. Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142352.
  40. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6.e7.
  41. Aliasgharzadeh A, Dehghan P, Gargari BP, Asghari-Jafarabadi M. Resistant dextrin, as a prebiotic, improves insulin resistance and inflammation in women with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2015;113(2):321-30.
  42. Hanssen NMJ, de Vos WM, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in human metabolic diseases: From a murky past to a bright future?. *Cell Metab*. 2021;33(6):1098-110.
  43. Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U, Editör. Bağırsağın İnflamatuvar Hastalıkları. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA, Robbins SL. editors. *Robbins Basic Pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013;p.587.
  44. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflam-

- matory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):673-92.
45. King JA, Underwood FE, Panaccione N, et al. Trends in hospitalisation rates for inflammatory bowel disease in western versus newly industrialised countries: a population-based study of countries in the Organisation for Economic Co-operation and Development. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(4):287-95.
  46. Beşer ÖF, Kutlu T, Çokuğraş FÇ, Erkan T. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanılı Çocukların Uzun Süreli İzlemi: 53 Olgunun Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*. 2015;13(2):81-8.
  47. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-40.
  48. Kılıç Ü, Altındış M. Antibiotic Use and Microbiota. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017;1:39-43.
  49. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4):e794-e803.
  50. Bohnhoff M, Drake BL, Miller CP. Effect of Streptomycin on Susceptibility of Intestinal Tract to Experimental Salmonella Infection. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1954;86(1):132-7.
  51. Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun*. 1998;66(11):5224-31.
  52. Demirci H. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu. *Tip Fakültesi Klinikleri Dergisi*. 2019;2(4):127-9.
  53. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102-109.e6.
  54. Crothers JW, Chu ND, Nguyen LTT, et al. Daily, oral FMT for long-term maintenance therapy in ulcerative colitis: results of a single-center, prospective, randomized pilot study. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):281.
  55. Uygun A, Ozturk K, Demirci H, et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6479.
  56. Koca T. Bağırsak mikroflorasının inflamatuvar hastalık patogenezindeki yeri. *aktd*. 2015;24(1):78-91.
  57. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1679.
  58. Wagh SK, Lammers KM, Padul MV, Rodriguez-Herrera A, Dodero VI. Celiac Disease and Possible Dietary Interventions: From Enzymes and Probiotics to Postbiotics and Viruses. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11748.
  59. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587-95.
  60. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):88-93.
  61. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(4):507-25.
  62. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. 2010;42(7):530-8.
  63. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal E, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med*. 1989;169(1):345-50.
  64. Collado MC, Calabuig M, Sanz Y. Differences between the fecal microbiota of coeliac infants and healthy controls. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2007;8(1):9-14.
  65. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol*. 2011;11:219.
  66. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, et al. Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. *Am J Pathol*. 2015;185(11):2969-82.
  67. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology*. 2012;142(1):39-45.e3.
  68. Lebowitz B, Spechler SJ, Wang TC, Green PH, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2014;46(1):36-40.
  69. Caminero A, Verdu EF. Celiac disease: should we care about microbes?. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(2):G161-G170.
  70. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, et al. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. *Gastroenterology*. 2016;151(4):670-83.
  71. Petersen J, Ciacchi L, Tran MT, et al. T cell receptor cross-reactivity between gliadin and bacterial peptides in celiac disease. *Nat Struct Mol Biol*. 2020;27(1):49-61.
  72. Jiang HY, Zhang X, Zhou YY, Jiang CM, Shi YD. Infec-

- tion, antibiotic exposure, and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(4):557-66.
73. Kołodziej M, Patro-Gołąb B, Gieruszczak-Białek D, et al. Association between early life (prenatal and postnatal) antibiotic administration and coeliac disease: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2019;104(11):1083-9.
  74. Kamphorst K, Van Daele E, Vlieger AM, Daams JG, Knol J, van Elburg RM. Early life antibiotics and childhood gastrointestinal disorders: a systematic review. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5(1):e001028.
  75. Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, et al. Association of Infant Antibiotic Exposure With Childhood Health Outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):66-77.
  76. Canova C, Zabeo V, Pitter G, et al. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. *Am J Epidemiol.* 2014;180(1):76-85.
  77. Bittker SS, Bell KR. Potential risk factors for celiac disease in childhood: a case-control epidemiological survey. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:303-19.
  78. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-7.
  79. Mårild K, Ludvigsson J, Sanz Y, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:75.
  80. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Maternal Infections, Antibiotics, and Paracetamol in Pregnancy and Offspring Celiac Disease: A Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):730-6.
  81. Simre K, Uibo O, Peet A, et al. Exploring the risk factors for differences in the cumulative incidence of coeliac disease in two neighboring countries: the prospective DIABIMMUNE study. *Dig Liver Dis.* 2016;48(11):1296-301.
  82. Kemppainen KM, Vehik K, Lynch KF, et al. Association Between Early-Life Antibiotic Use and the Risk of Islet or Celiac Disease Autoimmunity. *JAMA Pediatr.* 2017;171(12):1217-25.
  83. Elsouiri K, Arboleda V, Heiser S, Kesselman MM, Demory Beckler M. Microbiome in Rheumatoid Arthritis and Celiac Disease: A Friend or Foe. *Cureus.* 2021;13(6):e15543.
  84. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(9):497-506.
  85. Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients.* 2018;10(8):988.
  86. Huibregtse IL, Marietta EV, Rashtak S, et al. Induction of antigen-specific tolerance by oral administration of *Lactococcus lactis* delivered immunodominant DQ8-restricted gliadin peptide in sensitized nonobese diabetic Abo Dq8 transgenic mice. *J Immunol.* 2009;183(4):2390-6.
  87. Helmerhorst EJ, Wei G. Experimental Strategy to Discover Microbes with Gluten-degrading Enzyme Activities. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2014;9112:91120D.
  88. Tremblay A, Xu X, Colee J, Tompkins TA. Efficacy of a Multi-Strain Probiotic Formulation in Pediatric Populations: A Comprehensive Review of Clinical Studies. *Nutrients.* 2021;13(6):1908.
  89. Di Biase AR, Marasco G, Ravaoli F, et al. Gut microbiota signatures and clinical manifestations in celiac disease children at onset: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(2):446-54.
  90. Saviano A, Petruzzello C, Brigida M, et al. Gut Microbiota Alteration and Its Modulation with Probiotics in Celiac Disease. *Biomedicines.* 2023;11(10):2638.
  91. Raju SA, Sanders DS, Penny HA. Coeliac Disease and Probiotics: Clinicians Need to Provide the Evidence Base for this Unmet Need. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021;30(4):423-6.
  92. Freire R, Ingano L, Serena G, et al. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):7029.



## ANADOLU KLİNİĞİ TIP BİLİMLERİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

### 1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkelere belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
  - Yayınlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya başka bir yere yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
  - Makale daha önce yayımlanmışsa ve(ya) alıntı yazı, tablo, fotoğraf gibi öğeler içeriyorsa evvelki yayın hakkı sahibinden ve(ya) bu öğelerin telif hakkı sahiplerinden yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir.
  - Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, bu sunumun dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
  - Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun güncel ve bilimsel sözlüklerinde geçen yazımlar esas alınmalıdır. İngilizce yazılar Amerikan İngilizcesi ile yazılmalıdır.

### 2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar (yazışma yazarı), tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

### 3. ETİK SORUMLULUK

- "İnsan" ögesi içeren tüm orijinal araştırmalarda Helsinki Bil-dirgesi prensiplerine uygunluk şarttır. Bu tip araştırmalarda yazarların, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında bu prensiplere uyduklarını ve ayrıca kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- "Hayvan" ögesi içeren orijinal araştırmalarda ise yazarlar, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Vaka sunumlarında sunulan kişi ya da kişilerin kimliğinin açığa çıkıp çıkmadığına bakılmaksızın "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) alınmalıdır.
- Çalışmaları ile ilgili direkt-endirekt bir ticari bağlantıları veya çalışmalarına maddi destek veren bir destekçileri varsa, yazarlar bunları ve bu ilişkilerinin doğasını (konsültan, diğer anlaşmalar) Editöre Sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Makalede "etik kurul onayı" alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını "Gereç ve Yöntemler" bölümünde ".....etik kurulundan .....tarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır" şeklinde beyan etmelidir. "Sözlü etik onay alınmıştır" ifadesi kullanılmamalıdır.

### 4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

### 5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

- Her tür bilimsel yazı için, *Word* dosyası halinde ayrı ayrı "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı birer dosya halinde gönderilmelidir. Dergimiz İnternet sitesinden "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası"na dair örnek şablonlar indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe şablonun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce şablonun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Her makale için yazarlar "TELİF HAKKI DEVİR FORMU"nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Türkçe ve İngilizce form İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe formun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce formun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Bilimsel yazı kabul edildikten sonra baskı öncesi kopyanın her sayfasının ve Telif Hakkı Devir Formu'nun tüm yazarlar tarafından ıslak imza ile imzalanması ve tüm bu evrakın BETİM Hasekisultan Mah., Topçu Emin Bey Çıkmazı, no. 4, 34096 İstanbul adresine posta yoluyla gönderilmesi gerekmektedir (tel. 0212 632 0369; faks 0212 632 0328). İlk başvuruda bunların elektronik olarak yüklenmesi yeterlidir.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

### 5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALLESİ

- Yazılar *Microsoft Word*\* belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve *Times New Roman* karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir.
- Kör hakemlik ilkesi gereğince, "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" sisteme ayrı birer dosya halinde yüklenmelidir. Editöre sunum sayfasında olması gereken bilgiler, yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu özel ve tüzel kişilerin yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir. Kapak sayfasında ise Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgileri ve önerilen hakem bilgileri yer alır. İnternet sitemizdeki örnek şablonlarda bu bilgilerin nerede ve nasıl verileceğine dair yönlendirmeler mevcuttur. Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlara ait bilgiler yazının ana metninde yer almalıdır. GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfasında çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra önce "ÖZ" (çalışmanın yazım dili İngilizce ise *ABSTRACT*) bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 300 kelimeden oluşmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Bu sayfa da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar sözcüklerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- Yazının ana metni Türkçe ise önce ilk sayfaya Türkçe ÖZ, ikinci sayfaya İngilizce *ABSTRACT* yazılmalıdır. Yazının ana metni İngilizce ise önce ilk sayfaya İngilizce *ABSTRACT*, ikinci sayfaya Türkçe ÖZ yazılmalıdır.
- ÖZ veya *ABSTRACT* yapılandırılmış olmalıdır. Yapılandırılmış ÖZ (*ABSTRACT*) bölümünde

- “Amaç (*Aim*),”
  - “Gereç ve Yöntemler (*Materials and Methods*),”
  - “Bulgular (*Results*),”
  - “Tartışma ve Sonuç (*Discussion and Conclusion*)”
- olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZ’de paragraflar içeriden başlamamalıdır.
- Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer alacak olan anahtar sözcüklerin sayısı en az iki, en fazla altı olmalıdır. Bunlar birbirinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalı ve alfabetik sıraya göre sıralanmalıdır. Örneğin: **Anahtar Sözcükler:** insan denekler; klinik araştırmalar; kontrollü deney; randomize kontrollü deney. İngilizce anahtar sözcükler *Medical Subject Headings (MeSH)* doğrultusunda verilmelidir. Anahtar sözcük seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya dair uygun sözcük girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri (TBT) doğrultusunda verilmelidir: [www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com).
  - ÖZ ve *ABSTRACT* bölümlerinden sonra ana metne yeni bir sayfada GİRİŞ bölümü ile başlanmalıdır. Yazıda GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve **kalin** olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
  - GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
  - Kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla, metin içinde geçtiği sıraya göre verilmelidir. Örneğin; ..... (1). veya ..... (1,2). veya ..... (3–5).
  - Ana metinde paragraflar *Word* programında yer alan cetvel yardımıyla 1 cm içeriden başlamalıdır.
  - Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalıdır. Yalnızca alt bölümler içindeki alt bölümlerin (alt-alt bölümlerin) başlıkları *italik* yazılmalıdır.
  - GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümü ile BULGULAR bölümünde verilmesi düşünülen Tablo ve Görsel yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve **kalin** yazılmalıdır. Örneğin **Tablo 1., Görsel 1.** Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, görsel yazıları ise ilgili görselin altında yer almalıdır.
  - Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlelerin sonuna parantez içinde **Tablo 1.** veya **Görsel 1.** gibi yazılmalı, ancak ilgili tablo ve görseller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı verilmelidir. Görsel ve tablo üzerinde kısaltma ve/veya sembol kullanılmış ise tablo/görsel altında 8 punto ile yazılarak açıklanmalıdır.
  - Görseller (örneğin fotoğraflar) metne eklenmemeli, ayrı bir dosya olarak (görüntü kalitesi 300 dpi olacak şekilde ve .jpeg, .bmp, .tif vb. formatta) sisteme yüklenmelidir. Görsel alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla, ilk harfleri büyük olacak biçimde (**Görsel 1.** Açıklayıcı metin) yazılmalıdır.
  - Daha önce basılmış görsel, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak görsel, tablo ve grafik açıklamasında parantez içinde belirtilmelidir.
  - Çalışmada veri analizi yapılmış ise GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak “İstatistiksel analiz” başlığı tanımlanmalı ve bu bölümde hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
  - BULGULAR bölümünde yöntem adları verilmemelidir.

- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

## 5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları derleme türü yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Derleme türü yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 250 kelimedenden oluşmalıdır.

## 5.3. VAKA SUNUMU / VAKA SERİLERİ VE DİĞER TÜRDE YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları vaka sunumu veya vaka serileri türünde hazırlanan yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Vaka sunumu türündeki yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
  - Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 150 kelimedenden oluşmalıdır.
  - Bu tür yazılarda kaynak sayısı 15’i aşmamalıdır.
- Bu üç ana yazı türünden başka;
- Editöryel Yorum/Tartışma türünde (yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesi) veya
  - Editöre Mektup türünde (son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren, en fazla 500 kelimedenden oluşan yazı türü) yazılar da gönderilebilir. Bu yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerlidir. Bu yazı türlerinde,
  - Başlık ve özet bölümleri yoktur.
  - Kaynak sayısı beş ile sınırlıdır.
  - Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye atfı yapıldığı belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar) ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

## KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atfı sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Dergimizde Vancouver kaynak yazım stiline bir varyantı kullanılmaktadır.
- Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu ayrıştırmanın sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için kaynakların Vancouver kaynak yazım stiline göre yazılması büyük önem arz etmektedir. Dergimiz kaynak yazım kuralları, kaynak yazının türüne göre aşağıda tanımlanmıştır.

## Dergi Makaleleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Makalenin başlığı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. Derginin adı [italik, kısaltılmış ve her harf öbeğinin ilk harfi büyük olarak]. Yıl;cilt(sayı):başlangıç sayfa sayfası–bitiş sf. no. [mükerrer rakamlar çıkarılmış olarak].

Örnek:

Abaraoglu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As acupressure decreases pain, acupuncture may improve some aspects of quality of life for women with primary dysmenorrhea: a systematic review with meta-analyst. J Acupunct Meridian Stud. 2015;8(5):220–8.

#### Kitaplar İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın Adı [bağlaç, soru eki vb. hariç, tüm sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], [varsa] ed. [her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, [ya da varsa] çev. çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i, X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:göstermek istenirse kaynak gösterilen sayfa[lar].

Örnek:

Ankaralı H, Cangür Ş, Sungur MA. Formülsüz Biyoistatistik. İstanbul: BETİM; 2015.

Beauchamp TL, Childress JF. Biyomedikal Etik Prensipleri, çev. Temel MK, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:263.

#### Kitaplar Bölümleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın bölümünün adı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. In: [varsa, her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, (ed.), [ya da varsa] çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i (çev.), Kitabın Adı [tüm esas sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:bölümün başladığı–bittiği sayfa.

Örnek:

Beauchamp TL, Childress JF. Özerkliğe saygı. In: Temel MK (çev.), Biyomedikal Etik Prensipleri, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:153–226.

#### İnternet Kaynakları İçin Yazım Kuralları

İnternet girişini giren kişinin soyadı, adının baş harf[ler]i, ya da, kurumun tam ve açık adı (varsa giri tarihi). Giri başlığı [özel isim olmadığı sürece sadece ilk kelimenin ilk harfi büyük olarak]. Erişim: adresi (erişildi: son erişildiği tarih).

Örnek:

T.C. Resmî Gazete (29.6.2019). Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Erişim: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/06/20190629-8.htm (erişildi: 12.9.2020).

Türk Dil Kurumu. Kesme işareti ('). Erişim: www.tdk.gov.tr/icerik/yazim-kurallari/kesme-isareti (erişildi: 8.8.2020).

#### Yayımlanmamış Yüksek Lisans/Doktora Tezleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Tezin adı [kitap adı gibi yazılmış şekilde] (yayımlanmamış yüksek lisans/doktora tezi). Yükseköğretim kurumunun kenti: kurumun ismi: yıl [kitapların yayımlandığı yer, yayınevi ve tarih bilgileri gibi].

Örnek:

Barış M. Down Sendromu Bağlamında Seçici Kürtaj Hakkındaki Etik Argümanların Normatif Analizi (yayımlanmamış yüksek lisans tezi). İstanbul: T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı; 2017.

#### 6. GENEL AÇIKLAMALAR

*Medical Subject Headings (MeSH)* nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?

Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

#### Anahtar Sözcükler Neden *MeSH* ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

- *MeSH* ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır.
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

#### KISALTMA VE AKRONİMLER

Kısaltılacak sözcüğün ya da sözcük öbeğinin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidirler. Aynı sözcük(ler) için tüm metin boyunca aynı kısaltma/akronim kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için “Bilimsel Yazım Kuralları” (*Scientific Style and Format: the CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers*) kaynağına başvurulabilir.

#### 7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- Sorumlu yazar, “TELİF HAKKI DEVİR FORMU”nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere potansiyel iki hakemin ismini ve güncel iletişim bilgilerini (e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Bununla birlikte editörlerin hakemleri bizzat seçme hakkı mahfuzdur.
- Gönderiler, yazarlar TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark sistemine (<http://dergipark.gov.tr/anadoluklin>) yüklenerek gerçekleştirilmelidir.
- Gönderi sırasında Editöre Sunum sayfası, kapak sayfası, yazının ana metni, Telif Hakkı Devir Formu ve varsa görseller ayrı dosyalar halinde yüklenmelidir.
- Yazarlar İnternet sitemizdeki hakem değerlendirme formlarını inceleyerek hakemlerin incelediği konulara özellikle dikkat ederlerse yazımdaki eksikliklerini hakem sürecinden dönmeye gidermiş olurlar. Yine de hakemler her türlü eleştiriyi yapma hakkına sahiptir.

Kayseri memleket hastanesi cerrahi servisinden :  
Dr. Operatör Şerif Korkut.

## Ameliyathane hıfzussıhhasından bir parça [\*]

Dr. Şerif Korkut.

Ameliyathanelerin sihhî teçizatları son zamanlara kadar heman heman tamamen daha ziyade hastanın menfaatını düşündürücü bir şekilde temin edilmiş olup ekseri ömürleri ameliyathanelerde geçen operatör ve muavinleri ve müstahdimininin istirahat ve şeraiti sıhhiyeleri nazarı itibare alınmamıştır. Her ne kadar ameliyathane salonlarının muhtarip beşerin ihtiyacı sıhhiyesine tekabül edecek surette ıhzarı kanunî isede; burada çalışanların sihhî şeraitlerinin dahi düşünülmesinin hastaların mevzu bahis şeraitlerini selp etmeyecek bir surette temininde mahzur olmasa gerek. Operatörden ameliyathane müstahdiminine kadar bütün şahısların selameti bünve ve selameti ruhiye ile çalışabilmesinin temini ve zindegîliklerini muhafaza ve sıhhatlerinin korunması ameliyathane dahilinde hastaların daha ziyade yapılan müdahelâttan istifadelerini temin maksadına matuftur.

Yorucu bir operasyon gününün sonuna doğru ufak işlerin ameliyat elemanlarının ameliyathanede gayri müsait şerait altında yorgun ve bitkin düşüşleri neticesi başlangıçtaşı gibi aynı mükemmeliyetle nihayet bulamadığı kabili inkâr değildir. Mesleğimiz her ne kadar nizamî olarak muayyen bir saati mesai kabul etmişse de mesleğin hususiyeti dolayısıyla bazan saati mesaiyi isî misline ıblâğ edici vekayii acile karşısında bulunulmaktadır.

Sanayi işlerinin tedvirinde erbabı mesai hususî kavanin ve nizamattan himaye gördükleri halde maal'eseff cerrahlar için bir meslek hıfzussıhhasının ademî mevcudiyetinden dolayı bu zama kadar böyle bir himaye vücut bulmamıştır.

Ameliyathane mesaisinin operatöre, muavinlerine, ve müstahdiminine ne cihetten muzır olduğunu tetkik edecek olursak bunları şu suretle hulâsa edebiliriz.

*Öne doğru eğilmiş vaziyette uzun müddet ayakta durmak suretile bedeni ve dimağî say vücade umumi bir yorgunluk vermektedir. Bu vaziyette zahir ve etrafı süfliye adalatunun mütemadi yorgunluğu neticesi düztabanlık, varis, ödeme ve yorgun kalp avarızın meydana getirir.*

*Göz hıfzussıhhası noktai nazarından en ince ensiceyi bedeniyeye üzerindeki sayler esnasında sahayi ameliyenin ve operasyon odasının ya gayri kâfi derecede veyahut gözü kamaştıracak surette parlak*

(\*) Bu husustaki daha mufassal yazımız hazırlanmak üzere. Bilâhare nesrolunacaktır.

*ve mebzul tenviri gözlerin yorulmasını ve göz yorgunluğu ve adalatı aynıyede gerginlik dolayısıyla ağrılar ve göz kamaşmasını ve binnetice baş ağrıları husule getirir. Bittabi seve seve mesleğe sülûk etmiş bizim gibi hadimî beşeriyet insanları için bu tehlikeler bir müddeti muvakkata için kabul edilebilirse de bütün ömrünü hastalarının dertleriyle elemek olarak geçiren kesanda bu gibi mahazirin önüne geçmek devamlı tehlikeyi bertaraf etmek için zaruridir.*

*Uzun müddet ameliyata müheyya hastaların narkozları esnasında hastanın muhitinden etrafa doğru kesafeti azalmak üzere narkoz buharlarıyla karışık bir hawayı teneffüs etmek ameliyathanelerde çalışanlar için umumi bir halsizlik ve şakikalar ve belki tedrici surette her gün bir miktar teneffüs edilen bu hava henüz esasları tesbit edilmemiş oları bir takım tesenmüm alâmatı tevhit etmektedir.*

*Sıcak operasyon odalarında hastanın menfaatına olarak uzun müddet kalmak ve her gün bu hâletin temadisi umumi bir bitginlik ve baş ağrıları husule getiriyor.*

Bu tehlikelerin bir çoklarından az bir dikkat ve basit tedabir ile tamamen veya kısmen içtinap mümkündür. Bir çok defalar mesleğimizi müntesipleri bu gibi şeylere eskiden alışkınlık neticesi ehemmiyet vermemekle kalırlar. Bir çok operatörler tedrici surette farkına varmayarak bu gibi avarıza ünsiyet peyda etmiş ve ayakta durarak ameliyat yapmakta bulunmaktadırlar. Halbuki bir takım ameliyatların oturarak aynı şekilde veya daha iyi surette yapılmak imkânı vardır. Ve netekim Tübingen kliniğinde yüzde seksen ameliyeler bu şekilde icra edilmektedir.

Ziyanın fazlalığı çok defalar azlığından çok muzırdır. Ve ziyanın menbainı doğru teveccüh etmiş bulunmak gözleri kamaştırır. Bir sahayi ameliyenin, sathını ve (relief) ini hiç kendini yormadan kavrayabilmek için göz bir çok defalar kamaştırıcı ziyadan ziyade gölge ister. Umumiyyetle ameliyat odasının bir camlı kutu gibi bir çok taraflardan tamamen büyük pencerelerle tezyini hiç doğru ve maksada muvafık değildir.

Tabii ziya umumiyyetle yalnız bir taraftan ve yalnız yukarıdan gelmelidir. Bir çok aynalarla mücehhez gölgesiz sun'î tenvirat aletleri daha ziyade



yorucudur. Tabii gölge teşkil eden bir lamba ile tenvirat muhakkak tercih edilmelidir. Yalnız bu bir tek ziya menbaı odanın her yerine konulabilmesi icap ederki her zaman ameliyat masasının en doğru olarak tenviri mümkün olsun. Ve inikası ziyadan sıyanet edilmiş bulunsun. Bize matlup evsafa bu zamana kadar icat edilmiş olan tenvir cihazları içerisinde Çays operasyon lambası iyi vazife görebilir. Mafsalılı oluşu dolayısıyla istenilen irtifaa ayar edilebildiği gibi ameliyat sahasına teveccüh için de istenilen zaviye halinde kıvrılabilir. Halî hazırda ameliyathaneler eski parlak, göz kamaştırıcı beyaz renklerden uzaklaştırılmaktadır. Hatta bu hususta o kadar ifrata varılmıştırki bazı müellifler koyu renkte divarları ve siyah örtüleri temizlik noktai nazarından her daim kullanılan beyaz renkten daha ziyade gözü az yorduğu için tavsiye etmişlerdir.

Narkoz gazlerinin teneffüsünden mütevellit zararları bertaraf etmek gayesile müteveffa Perthes Tübingen kliniğinde bir tertibat husule getirmiş ve bu tertibatı narkoz buharile dilüe ameliyat salonu havasını emmek esasına istinat ettirmiştir. Son zamanlarda bunların daha mükemmelleri yapılmış ise de büyük olmayan kliniklerde çok külfet ve masrafı müeddi olduğu için şimdilik böyle şeyleri tavsiye etmek doğru değildir. Bu hususta daha ekonomik ve daha iyi hizmet ettiğine kani bulunduğum Tübingen cerrahi kliniğinin istimal etmekte olduğu vantilatörler iyi hizmet görmektedirler. Bu vantilatörler ufak, elektrikle müteharrik, kanadının kutru 0,25 sant. m. dir. Bu vantilatörlerin husule getirdiği hava cereyanı o şekilde vazolunuyorki operatör ve muavinleri üzerinden narkoz buharlarını üflesin ve daha ince bir surette odanın diğer taraflarına yaysın. Bu muavin vasait burun ve ağız dahilindeki müdahelatı cerrahiyede (kurt ağzı, tavşan dudağı) heman heman operatör ve muavinlerini maddei muhaddirenin bir kısmı mühimmini inşak etmekten sıyanet ediyor. Ve avarızatı malumeden (baş ağrısı ve saire..) muhafaza ediyor.

Operatör ve muavinleri narsilen gazı kullanılıhdanberi bu avarızdan daha çok müteessir olmaya başlamışlardır. Bu şekil narkoz eğer vantilatörle dağıtılmamış olsa ya narsilen gazı tamamen kullanılmaktan ferağat ve yahut bu nevi maddeyi muhaddire istimali tahdit olunmak zarurati hasıl olmuştur.

Maddeyi muhaddirenin etrafa yayılan buharatı bu suni hava cereyanile tamamen zail olmadığı ve yalnız dilüe edildiğine nazaran ameliyat odasının bütün havasının fena bir şekilde muzır hale ifrağı mevzu bahis olabilsede ameliyat odasının kâfi derecede büyük oluşu ve bütün ameliyathanelerin evvelce kâfi derecede temiz hava ile ve bilâhare odanın havasının yüksek tabakasını daha fazla imla eden maddeyi muhaddirenin (vasisdas) pençirelerle harice tebidi ve yahut tavan altına vaz edilmiş vantilatör vasıtasile tebiti ve tevidi hava teşkilatı bu gibi mahaziri bertaraf eder. Bu noktayı dazardan ameliyathanelerin oldukça büyük olması zarureti vardır.

Yukarıda arzettiğim Kirschner tarafından yapılmış vantilatörler Tübingen kliniğinde müteharrik, muhtelif irtifalara ve muhtelif vehelere ayar edilebilir, mafsalılı

portatif vantilatörler her ameliyat masası için birer dannedir. Emme tarzıla havayı tevid eden Perthes tertibatının yapmadığı bir menfaati dahi bu vantilatörler husule getirmektedirler. Operatörü ve muavinlerini serinletirler.

Maddeyi muhaddire ile uyutulmuş şahıs, hararet ayar eden merkezin felcinden dolayı soğuk kanlılık hususiyeti ıktisap ettiğinden ve ameliyyat masasında gayri kâfi giydirilmiş olduğundan ameliyat odalarını fazla derecede ısıtmak mecburiyetindeyiz. Müsade olunan asgari ameliyathane dereceyi harareti zait 25 santigrattır.

Saatlerce süren ruhi ve bedenî mesaî bu gibi yüksek derecede ısıtılmış odalarda - sıcak yaz günlerinden bahsetmeyorum - muzır ve yorucu olduğu malumdur. İşte bu ufak vantilatörler operatörü ve muavinlerine serinlendirmek suretile takdir edilemeyecek derecede faideli oluyorlar. Arzu edilen bu hava cereyanı ve lüzum eden serinlik vantilatördeki hususiyet yani mafsalılı oluşu dolayısıyla istenildiği kadar takrip ve arzu edildiği kadar aşağı yukarı ayar edilebilecek bir surette bir sehpa ya merbuttur. Öne arkaya doğru hareketleri, her istenilen tarafa kullanılabilmesi ve her veccheye tevcih olunuşu dolayısıyla operatörün ve muavinlerinin baş ve ensesini ve kısmı ulvi'i sadrı doğrudan doğruya serinletir. Havayı gayet hafif bir şekilde dalgalandırarak narkoz gazlarını alup götürür. Tabiatile bu şekilde iken hava cereyanının eyi ve sıcak surette örtülmüş olan ameliyyat masasındaki hastaların ve sahai ameliyenin ve sahai ameliyeden çıkmış ahşanın üşütülmesine karşı gelmek mümkündür.

Ameliyyat şakkından harice çıkmış muhteviyat bir kompresle örtülebilir ve bu vantilatörlerin operatör ve muavinleri için hayati bir tertibat olduğunu bilmelidir. Ben tübingen cerrehi kliniğinde bu elektrikli küçük vantilatörlerden el yıkama odasında da kullanıldığını gördüm. El yıkama odalarının doğrudan doğruya ameliyat odasile irtibatı halinde yıkama odalarında da bulunması zaruridir. Bu vantilatörlerin yaraları enfekte edici toz tabakalarını ayaklandırdığı sorulabilir. Tübingen kliniğinde yapılan tecrübelerde agar pilaklarının üstüne vantilatörlü vantilatörsüz hava tabakalarıyla düşen cüseymatı saymakla bu korkunun varit olmadığı tesbit edilmiştir. Profesör Kirschnerin yanında çalıştığım anlarda kliniği ziyarete gelen harici ve dahili memleket bir çok profesörlerin bu hadiseye karşı cesaretlendiklerini ve böyle bir şeyi uzun müddettenberi düşündükleri halde bu ane kadar sahai cesaretle geçemediklerini çok kerre işittik.