

# EXPERIMED

Volume/Cilt 9 Issue/Sayı 1 April/Nisan 2019

- » Evaluation of Tissue Factor -603 A/G Promoter Gene Polymorphism in Thrombotic Processes in Patients with Antiphospholipid Syndrome  
Resul Kahraman, Veysel Hancer, Arzu Ergen, Bedia Çakmakoğlu, Reyhan Diz Küçükkaya
- » The Investigation of Intestinal Parasites and VRE Carriage in Children Studying in Schools with Different Socio-Economic Levels in İstanbul, Turkey  
Fatma Köksal Çakırlar, Sevilay Yıldız, Okan Aydoğan, Sinem Özdemir, Selcan Akyol Çolakoğlu, Zeynep Taner, Halit Tokman, Nevriye Gönüllü
- » Investigation of the IL-1  $\beta$  Genotype and its Levels on Patients Treated with Osteointegrated Dental Implants  
Ferhat Dizen, Uzay Görmüş, Arzu Ergen, Meral Ünür, Elif Sinem İplik, Bedia Çakmakoğlu, Turgay İsbir
- » Laboratory Features of Home Health Care Patients  
Zeynep Karaali, Beste Tacal Aslan, Mehmet Burak Aktuğlu, Macit Koldaş, Elif Sinem İplik, Bedia Çakmakoğlu
- » The Association of CD247 Gene rs858554 and rs704848 Polymorphisms with Immune Thrombocytopenia Disease  
İbrahim Kutlubay, Elif Gülsüm Ümit, Jülide Tozkır
- » Bioequivalence in the Sheep of Two Tilmicosin Preparations  
Elif Şahin, Murat Yıldırım
- » Rational Drug Use Awareness in University Students Training Outside of Health Area and Health Area  
Elif Şahin, Nurten Dayıoğlu, Baransel Ökmen, Ezgi Korkmaz, Şevval Baykara, Gül Bakır



# EXPERIMED

## HONORARY ADVISORY BOARD/ ONURSAL DANIŞMA KURULU

### Aziz Sancar

Department of Biochemistry and Biophysic, North Carolina University School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA

*North Carolina Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Biofizik Bölümü, Chapel Hill, NC, ABD*

## EDITOR IN CHIEF/BAŞ EDITÖR

### Bedia Çakmakoğlu

Department of Molecular Medicine, İstanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, İstanbul, Turkey

*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

## EDITORS/EDITÖRLER

### Gül Bakırcı Öztürk

Department of Laboratory Animals Science, İstanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, İstanbul, Turkey

*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Laboratuvar Hayvanlar Bilimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Metin Yusuf Gelmez

Department of Immunology, İstanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, İstanbul, Turkey

*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Yuslat Yılmaz

Department of Neuroscience, İstanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, İstanbul, Turkey

*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Mehveş Poda

Department of Genetics, İstanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, İstanbul, Turkey

*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Umut Can Küçüksezer

Department of Immunology, İstanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, İstanbul, Turkey

*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

## EDITORIAL BOARD/ YAYIN KURULU

### Abid Hussaini

Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University, Taub Institute, New York, USA

*Columbia Üniversitesi, Taub Enstitüsü, Patoloji ve Hücre Biyolojisi Anabilim Dalı, New York, ABD*

### Batu Erman

Department of Molecular Biology, Genetics and Bioengineering, İstanbul, Turkey

*Sabancı Üniversitesi, Moleküler Biyoloji, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye*

### Elif Apohan

Department of Biotechnology, İnönü University School of Science, Malatya, Turkey

*İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye*

### Ahmet Gül

Department of Internal Medicine, İstanbul University School of Medicine, İstanbul, Turkey

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

### Çağla Eroğlu

Department of Cell Biology, Duke University, North Carolina, USA

*Duke Üniversitesi, Hücre Biyolojisi Anabilim Dalı, Kuzey Carolina, ABD*

### Erdem Tüzün

Department of Neuroscience, İstanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, İstanbul, Turkey

*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Ali Önder Yıldırım

Department of Lung Biology and Diseases, Helmholtz Zentrum München, München, Germany

*Helmholtz Zentrum München, Akciğer Biyolojisi ve Hastalıkları Bölümü, Münih, Almanya*

### Ebba Lohmann

Department of Neurodegenerative Diseases, Tübingen University, Tübingen, Germany

*Tübingen Üniversitesi, Nörodegeneratif Hastalıkları Anabilim Dalı, Tübingen, Almanya*

### Gökçe Toruner

Department of Hematology, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

*MD Anderson Kanser Merkezi, Hematoloji Anabilim Dalı, Houston, Teksas, ABD*



### Publisher

İbrahim KARA

### Publication Director

Ali ŞAHİN

### Editorial Development

Gizem KAYAN

### Finance and Administration

Zeynep YAKIŞIRER ÜREN

### Deputy Publication Director

Gökhan ÇİMEN

### Publication Coordinators

Betül ÇİMEN

Özlem ÇAKMAK

Okan AYDOĞAN

İrem DELİÇAY

Arzu YILDIRIM

### Project Coordinators

Sinem KOZ

Doğan ORUÇ

### Graphics Department

Ünal ÖZER

Deniz DURAN

Bezanur KARABULUT

Address: Büyükdere Cad. No: 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul-Turkey

Phone: +90 212 217 17 00

Fax: +90 212 217 22 92

E-mail: info@avesyayincilik.com

# EXPERIMED

## **Günnur Deniz**

*Department of Immunology, İstanbul University, Aziz Sançar Institute of Experimental Medicine, İstanbul, Turkey*

*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

## **Gürol Tunçman**

*Department of Genetics and Complex Diseases, Harvard University, Massachusetts, USA*

*Harvard Üniversitesi, Genetik ve Karmaşık Hastalıklar Anabilim Dalı, Massachusetts, ABD*

## **Hannes Stockinger**

*Molecular Immunology Unit, Vienna School of Medicine, Pathophysiology Center, Vienna, Austria*  
*Viyana Tıp Fakültesi, Patofizyoloji Merkezi, Moleküler İmmünoloji Ünitesi, Viyana, Avusturya*

## **Hülya Yılmaz**

*Department of Molecular Medicine, İstanbul University, Aziz Sançar Institute of Experimental Medicine, İstanbul, Turkey*

*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

## **İhsan Gürsel**

*Department of Molecular Biology and Genetics, Bilkent University, Ankara, Turkey*

*Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye*

## **Melih Acar**

*Texas University Pediatric Research Institute, Dallas, Texas, USA*

*Teksa Üniversitesi Çocuk Araştırmaları Enstitüsü, Dallas, Teksas, ABD*

## **Numan Özgen**

*Department of Pathology and Immunology, Baylor University School of Medicine, Texas, USA*

*Baylor Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Texas, ABD*

## **Serhat Pabuççuoğlu**

*Department of Reproduction & Artificial Insemination, İstanbul University-Cerrahpaşa School of Veterinary, İstanbul, Turkey*

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

## **Sühendan Ekmekçioğlu**

*Texas University, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA*

*Teksa Üniversitesi, MD Anderson Kanser Merkezi, Houston, Texas, ABD*

## **Yusuf Baran**

*Department of Molecular Biology and Genetics, İzmir Institute of Technology, İzmir, Turkey*

*İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, İzmir, Türkiye*

## **LANGUAGE EDITORS/ DİL EDITÖRLERİ**

### **Alan James Newson**

*İstanbul Üniversitesi*

### **Dorian Gordon Bates**

*İstanbul Üniversitesi*

## **STATISTICS EDITOR/ İSTATİSTİK EDITÖRÜ**

### **Sevda ÖZEL YILDIZ**

*İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

## **PAST EDITORS/ ÖNCEKİ EDITÖRLER**

### **Erdem Tüzün**

**Uğur Özbek**

# EXPERIMED

## AIMS AND SCOPE

Experimed is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official online-only publication of İstanbul University Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine and it is published triannually on April, August, and December. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Experimed aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of basic and clinical medical sciences. The journal publishes original articles, case reports, reviews, and letters to the editor that are prepared in accordance with ethical guidelines.

The scope of the journal includes but not limited to; experimental studies in all fields of medical sciences.

The target audience of the journal includes specialists and professionals working and interested in all disciplines of basic and clinical medical sciences.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Processing and publication are free of charge with the journal. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process. All manuscripts must be submitted via the online submission system, which is available at <http://experimed.istanbul.edu.tr/en/>. The journal guidelines, technical information, and the required forms are available on the journal's web page.

All expenses of the journal are covered by the İstanbul University.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the journal reflect the views of the author(s) and not the opinions of the İstanbul University Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, editors, editorial board, and/or publisher; the editors, editorial board, and publisher disclaim any responsibility or liability for such materials.

Experimed is an open access publication and the journal's publication model is based on Budapest Open Access Initiative (BOAI) declaration. Journal's archive is available online, free of charge at <http://experimed.istanbul.edu.tr/en/>. Experimed's content is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Editor in Chief: Prof. Bedia Çakmakçoğlu

Address: İstanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Vakıf Gureba Avenue, 34093, Çapa, Fatih, İstanbul, Turkey

Phone: 0212-4142000-33305

Fax: 0212-5324171

E-mail: [bedia@istanbul.edu.tr](mailto:bedia@istanbul.edu.tr)

Publisher: AVES

Address: Büyükdere Avenue, 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 217 17 00

Fax: +90 212 217 22 92

E-mail: [info@avesyayincilik.com](mailto:info@avesyayincilik.com)

Web page: [avesyayincilik.com](http://avesyayincilik.com)

# EXPERIMED

## AMAÇ VE KAPSAM

Experimed; İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Araştırma Enstitüsü'nün çift-kör hakemli, elektronik, açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere, yılda 3 sayı olarak yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Experimed, temel ve klinik tıp bilimlerinin tüm alanlarında orijinal araştırma, olgu sunumu, derleme ve editöre mektup türlerinde makaleler yayınladığı yüksek bilimsel standartlara sahip makalelerle literatüre katkı sunmaktadır.

Derginin hedef kitlesi, temel ve klinik tıbbi bilimler ile ilgilenen ve araştırma yapan tüm uzmanlar ve araştırmacılarıdır.

Derginin editöryel ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilir. Experimed, Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerini benimsemiştir.

Makale değerlendirme ve yayın işlemleri için yazarlardan ücret talep edilmemektedir. Tüm makaleler [http://experimed.istanbul.edu.tr/\\_](http://experimed.istanbul.edu.tr/_) sayfasındaki online makale değerlendirme sistemi kullanılarak dergiye gönderilmektedir. Derginin yazım kurallarına, gerekli formlara ve dergiyle ilgili diğer bilgilere web sayfasından erişilebilir.

Derginin tüm masrafları İstanbul Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen bilgi, fikir ve görüşler İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Baş Editör, Editörler, Yayın Kurulu ve Yayıncı'nın değil, yazar(lar)ın bilgi ve görüşlerini yansıtır. Baş Editör, Editörler, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi yazarlara ait bilgi ve görüşler için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir.

Experimed açık erişimli bilimsel bir dergi olup Budapeşte Açık Erişim Girişimi (BOAI) deklarasyonuna dayalı yayın modelini benimsemiştir. Derginin arşivine ücretsiz ve açık erişimli olarak [http://experimed.istanbul.edu.tr/\\_](http://experimed.istanbul.edu.tr/_) bağlantısından ulaşılabilir. Experimed'in içeriği Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 lisansı ile lisanslanmaktadır.

Baş Editör: Prof. Dr. Bedia Çakmakoğlu

Address: İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Vakıf Gureba Caddesi, 34093, Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Phone: 0212-4142000-33305

Fax: 0212-5324171

E-mail: [bedia@istanbul.edu.tr](mailto:bedia@istanbul.edu.tr)

Publisher: AVES

Address: Büyükdere Avenue, 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 217 17 00

Fax: +90 212 217 22 92

E-mail: [info@avesyayincilik.com](mailto:info@avesyayincilik.com)

Web page: [avesyayincilik.com](http://avesyayincilik.com)

# EXPERIMED

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

### Context

Experimed is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official on-line-only publication of İstanbul University Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine and it is published triannually on April, August, and December. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Experimed aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of basic and clinical medical sciences. The journal publishes original articles, case reports, reviews, and letters to the editor that are prepared in accordance with ethical guidelines.

### Editorial Policy

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

### Peer-Review Policy

Manuscripts submitted to Experimed will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

### Ethical Principles

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from

the authors. For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

### Plagiarism

Experimed is extremely sensitive about plagiarism. All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck) at any point during the peer-review or production process. Even if you are the author of the phrases or sentences, the text should not have unacceptable similarity with the previously published data.

When you are discussing others' (or your own) previous work, please make sure that you cite the material correctly in every instance.

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.

### Authorship

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

# EXPERIMED

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

Experimed requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <http://experimed.istanbul.edu.tr/en/>) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without further review. As part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all the responsibility for authorship during the submission and review stages of the manuscript.

## Conflict of Interest

Experimed requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

## Copyright and Licensing

Experimed requires each submission to be accompanied by a Copyright License Agreement (available for download at <http://experimed.istanbul.edu.tr/en/>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s). By signing the Copyright License Agreement, authors agree that the article, if accepted for publication by the Experimed, will be licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC-BY-NC).

## Disclaimer

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Experimed reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

## MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://experimed.istanbul.edu.tr/en/>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Agreement Form,
- ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all contributing authors)

during the initial submission. These forms are available for download at <http://experimed.istanbul.edu.tr/en/>.

## Preparation of the Manuscript

**Title page:** A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,
- Name(s), affiliations, ORCID IDs and highest academic degree(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfill the authorship criteria.

**Abstract:** A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Material and Method, Results, and Conclusion). Please check Table 1 below for word count specifications.

**Keywords:** Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the

# EXPERIMED

end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

## Manuscript Types

**Original Articles:** This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, and Discussion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

**Editorial Comments:** Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

**Review Articles:** Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

**Case Reports:** There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting

and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

**Letters to the Editor:** This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

## Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

## Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

**Table 1.** Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media



# EXPERIMED

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

## References

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. Authors are responsible for the accuracy of references. References should be prepared according to Vancouver reference style. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

**Journal Article:** Rankovic A, Rancic N, Jovanovic M, Ivanović M, Gajović O, Lazić Z, et al. Impact of imaging diagnostics on the budget – Are we spending too much? *Vojnosanit Pregl* 2013; 70: 709-11.

**Book Section:** Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.290-308.

**Books with a Single Author:** Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

**Editor(s) as Author:** Huizing EH, de Groot JAM, editors. *Functional reconstructive nasal surgery*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

**Conference Proceedings:** Bengjsson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

**Scientific or Technical Report:** Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy

Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Kidney Int: 2004. Report No: 26.

**Thesis:** Yılmaz B. Ankara Üniversitesi'ndeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktiviteleri ve Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2007.

**Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet:** Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. *Scand J Dent Res*. 1974.

**Epub Ahead of Print Articles:** Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. *Diagn Interv Radiol*. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

**Manuscripts Published in Electronic Format:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).

## REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

Editor in Chief: Prof. Bedia Çakmakoğlu

Address: İstanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Vakıf Gureba Avenue, 34093, Çapa, Fatih, İstanbul, Turkey  
Phone: 0212-4142000-33305

Fax: 0212-5324171

E-mail: [bedia@istanbul.edu.tr](mailto:bedia@istanbul.edu.tr)

Publisher: AVES

Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 217 17 00

Fax: +90 212 217 22 92

E-mail: [info@avesyayincilik.com](mailto:info@avesyayincilik.com)

[avesyayincilik.com](http://avesyayincilik.com)

# EXPERIMED

## YAZARLARA BİLGİ

### İçerik

Experimed; İstanbul Üniversitesi Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nün çift-kör hakemli, elektronik, açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere, yılda 3 sayı olarak yayınlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Experimed, temel ve klinik tıp bilimlerinin tüm alanlarında orijinal araştırma, olgu sunumu, derleme ve editöre mektup türlerinde makaleler yayınlamaktadır.

### Yayın Politikası

Derginin editöryel ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir. Experimed'in editöryel ve yayın süreçleri, Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atif potansiyeli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmuş ya da yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce başka bir dergiye gönderilen ancak yayına kabul edilmeyen yazılar hakkında dergi önceden bilgilendirilmelidir. Bu yazıların eski hakem raporlarının Yayın Kuruluna gönderilmesi değerlendirme sürecinin hızlanmasını sağlayacaktır. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

### Değerlendirme Süreci

Experimed'e gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Baş Editör'dedir.

### Etik İlkeler

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.net) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağır, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numara-

sı ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Yöntemler başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Dergiye gönderilen makaleler, hakem değerlendirme sürecinde ya da yayına hazırlık aşamasında herhangi bir noktada bir benzerlik tespit yazılımı (CrossCheck, iThenticate) tarafından taranmaktadır. Cümleler ve ifadeler yazar olarak size ait olsa dahi, metnin daha önce yayınlanan verilerle kabul edilemez bir benzerliği olmalıdır.

Başkalarının önceki çalışmalarını (veya kendi çalışmalarınızı) tartışırken, lütfen materyali her durumda doğru bir şekilde alıntılarınızdan emin olunuz.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

### Yazarlık

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekmektedir. ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 kriteri karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak; VE
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak; VE
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak; VE
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da teşhis edebilmelidir. Ayrıca, yazarlar birbirlerinin katkılarının bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört kriterini karşılamalıdır ve bu dört kriteri karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazarlık haklarına uygun hareket etmek ve hayalet ya da lütf yazarlığının önlenmesini sağlamak amacıyla sorumlu yazarlar makale yükleme sürecinde <http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/> adresinden erişilebilen Yazar Katkı Formu'nu imzalamalı ve taranmış versiyonunu yazıyla birlikte göndermelidir. Yayın Kurulu'nun gönderilen bir makalede "lütf yazarlık" olduğundan şüphelenmesi durumunda söz konusu makale değerlendirme yapılmaksızın reddedilecektir. Makale gönderimi kapsamında; sorumlu yazar makale gönderim ve

# EXPERIMED

değerlendirme süreçleri boyunca yazarlık ile ilgili tüm sorumluluğu kabul ettiğini bildiren kısa bir ön yazı göndermelidir.

## Çıkar Çatışması

Experimed; gönderilen makalelerin değerlendirme sürecine dahil olan yazarların ve bireylerin, potansiyel çıkar çatışmasına ya da önyargıya yol açabilecek finansal, kurumsal ve diğer ilişkiler dahil mevcut ya da potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmelerini talep ve teşvik eder.

Bir çalışma için bir birey ya da kurumdan alınan her türlü finansal destek ya da diğer destekler Yayın Kurulu'na beyan edilmeli ve potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmek amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu katkı sağlayan tüm yazarlar tarafından ayrı ayrı doldurulmalıdır. Editörler, yazarlar ve hakemler ile ilgili potansiyel çıkar çatışması vakaları derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE rehberleri kapsamında çözülmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikayet vakalarını, COPE rehberleri kapsamında işleme almaktadır. Yazarlar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan Editöryel Ofis ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Kurulu'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

## Telif ve Lisans

Experimed, ilk gönderim sırasında [http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/\\_adresinden](http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/_adresinden) indirilebilen Telif Hakkı Lisans Sözleşmesinin imzalanarak makale ile birlikte derginin çevrimiçi değerlendirme sistemine yüklenmesini zorunlu tutar. Yazarlar, Telif Hakkı Lisans Sözleşmesini imzalayarak, makalenin Experimed tarafından yayınlanmak üzere kabul edilmesi durumunda Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC) kapsamında lisanslanacağını kabul ederler.

Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dahil daha önce yayınlanmış içeriği kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konudaki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

## Sorumluluk Reddi

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler Experimed, Baş Editör, Editörler, Yayın Kurulu ve Yayıncı'nın değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Baş Editör, Editörler, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

## MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece [http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/\\_](http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/_) adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Editöryel Ofis tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

Yazarların; Yayın Hakkı Sözleşmesi Formu, Yazar Katkı Formu ve ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu'nu (bu form, tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) ilk gönderim sırasında online makale sistemine yüklemeleri gerekmektedir. Bu formlara [http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/\\_](http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/_) adresinden erişilebilmektedir.

**Başlık sayfası:** Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir başlık sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

- Makalenin başlığını ve 50 karakteri geçmeyen kısa başlığını,
- Yazarların isimlerini, kurumlarını, ORCID numaralarını ve eğitim derecelerini,
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil ve e-posta adresini),
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

**Özet:** Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. rijinal Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

## Makale Türleri

**Orijinal Araştırma:** Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Özgün Araştırmalarla ilgili kısaltmalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

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

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

**Editöryel Yorum:** Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakemi ta-

# EXPERIMED

rafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

**Derleme:** Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Olgü Sunumu:** Olgü sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgü Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Olgü Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Editöre Mektup:** Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

## Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmadadır. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açılımları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

## Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı

dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ayrılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yetersizliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

## Kaynaklar

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Kaynaklar Vancouver referans stiline uygun olarak hazırlanmalıdır. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al" konulmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arapik numaralar kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

**Dergi makalesi:** Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanese J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. Br J Anaesth 2015; 115: 797-8.

Tablo 1. Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	30	6	7 ya da toplamda 15 resim
Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 resim
Olgü Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 resim
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Resim yok

# EXPERIMED

**Kitap bölümü:** Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

**Tek yazarlı kitap:** Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

**Yazar olarak editör(ler):** Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

**Toplantıda sunulan yazı:** Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

**Bilimsel veya teknik rapor:** Smith P. Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSI-GOE 169200860.

**Tez:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

**Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar:** Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med In press 1997.

**Erken Çevrimiçi Yayın:** Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and atrial thrombus. Anadolu Kardiyol Derg 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

**Elektronik formatta yayınlanan yazı:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995

Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hake-min yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenmezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyaç duymaları durumunda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

Baş Editör: Prof. Dr. Bedia Çakmakoğlu

Address: İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Vakıf Güreba Caddesi, 34093, Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye  
Phone: 0212-4142000-33305  
Fax: 0212-5324171  
E-mail: [bedia@istanbul.edu.tr](mailto:bedia@istanbul.edu.tr)

Publisher: AVES

Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 212 217 17 00  
Fax: +90 212 217 22 92  
E-mail: [info@avesyayincilik.com](mailto:info@avesyayincilik.com)  
[avesyayincilik.com](http://avesyayincilik.com)

# EXPERIMED

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

- 1 Evaluation of Tissue Factor -603 A/G Promoter Gene Polymorphism in Thrombotic Processes in Patients with Antiphospholipid Syndrome**  
Resul Kahraman, Veyssel Hancer, Arzu Ergen, Bedia Çakmakçoğlu, Reyhan Diz Küçükkaya
- 7 The Investigation of Intestinal Parasites and VRE Carriage in Children Studying in Schools with Different Socio-Economic Levels in İstanbul, Turkey**  
Fatma Köksal Çakırlar, Sevilay Yıldız, Okan Aydoğan, Sinem Özdemir, Selcan Akyol Çolakoğlu, Zeynep Taner, Halit Tokman, Nevriye Gönüllü
- 11 Investigation of the IL-1  $\beta$  Genotype and its Levels on Patients Treated with Osteointegrated Dental Implants**  
Ferhat Dizen, Uzay Görmüş, Arzu Ergen, Meral Ünür, Elif Sinem İplik, Bedia Çakmakçoğlu, Turgay İsbir
- 16 Laboratory Features of Home Health Care Patients**  
Zeynep Karaali, Beste Tacal Aslan, Mehmet Burak Aktuğlu, Macit Koldaş, Elif Sinem İplik, Bedia Çakmakçoğlu
- 23 The Association of CD247 Gene rs858554 and rs704848 Polymorphisms with Immune Thrombocytopenia Disease**  
İbrahim Kutlubay, Elif Gülsüm Ümit, Jülide Tozkır
- 28 Bioequivalence in the Sheep of Two Tilmicosin Preparations**  
Elif Şahin, Murat Yıldırım
- 32 Rational Drug Use Awareness in University Students Training Outside of Health Area and Health Area**  
Elif Şahin, Nurten Dayıoğlu, Baransel Ökmen, Ezgi Korkmaz, Şevval Baykara, Gül Baktr

# EXPERIMED

## İÇİNDEKİLER

### ORJİNAL ARAŞTIRMALAR

- 1 Antifosfolipid Sendromunda Doku Faktörü Düzeyi ve Doku Faktörü Promotor Bölge -603a/g Polimorfizminin Değerlendirilmesi**  
Resul Kahraman, Veysel Hancer, Arzu Ergen, Bedia Çakmakçoğlu, Reyhan Diz Küçükkaya
- 7 İstanbul'da Farklı Sosyo-Ekonomik Seviyeli Okullarda Okuyan Çocuklarda Bağırsak Parazitlerinin ve VRE Taşıyıcılığının Araştırılması**  
Fatma Köksal Çakırlar, Sevilay Yıldız, Okan Aydoğan, Sinem Özdemir, Selcan Akyol Çolakoğlu, Zeynep Taner, Halit Tokman, Nevriye Gönüllü
- 11 Osteointegre Dental İmplant Tedavisi Gören Hastalarda IL-1  $\beta$  Genotipi ve Seviyelerinin İncelenmesi**  
Ferhat Dizen, Uzay Görmüş, Arzu Ergen, Meral Ünür, Elif Sinem İplik, Bedia Çakmakçoğlu, Turgay İsbir
- 16 Evde Bakım Hastalarının Laboratuvar Özellikleri**  
Zeynep Karaali, Beste Tacal Aslan, Mehmet Burak Aktuğlu, Macit Koldaş, Elif Sinem İplik, Bedia Çakmakçoğlu
- 23 CD247 Genine Ait rs858554 ve rs704848 Polimorfizmlerinin İmmün Trombositopeni Hastalığı ile İlişkisi**  
İbrahim Kutlubay, Elif Gülsüm Ümit, Jülide Tozkır
- 28 İki Tilmikosin Preparatının Koyunlarda Biyoeşdeğerliği**  
Elif Şahin, Murat Yıldırım
- 32 Sağlık Alanı ve Sağlık Alanı Dışında Eğitim Alan Üniversite Öğrencilerinde Akılcı İlaç Kullanımı Farkındalığı**  
Elif Şahin, Nurten Dayıoğlu, Baransel Ökmen, Ezgi Korkmaz, Şevval Baykara, Gül Bakır

# Evaluation of Tissue Factor -603 A/G Promoter Gene Polymorphism in Thrombotic Processes in Patients with Antiphospholipid Syndrome

Antifosfolipid Sendromunda Doku Faktörü Düzeyi ve Doku Faktörü Promotor Bölge -603a/g Polimorfizminin Değerlendirilmesi

Resul Kahraman<sup>1</sup> , Veysel Hancer<sup>2</sup>, Arzu Ergen<sup>3</sup> , Bedia Çakmakçoğlu<sup>3</sup>, Reyhan Diz Küçükkaya<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Umraniye Training and Research Hospital, Health Sciences University, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, İstanbul University, İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Molecular Medicine, İstanbul University Aziz Sançar Institute of Experimental Medicine, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Kahraman R, Hancer V, Ergen A, Çakmakçoğlu B, Diz Küçükkaya R. Evaluation of tissue factor -603 A/G promoter gene polymorphism in thrombotic processes in patients with antiphospholipid syndrome. Experimed 2019; 9(1): 1-6.

## ABSTRACT

**Objective:** Major clinical manifestations of Antiphospholipid syndrome (APS) are thrombosis and thrombosis related complications. Tissue factor (TF) serves primary initiatory of the *in vivo* coagulation. TF gene expression may be induced in endothelial cells to initiate thrombus formation. In this study, we investigated the frequency of TF 603A/G promoter gene polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome (APS) and its effects on TF expression and thrombotic events.

**Materials and Methods:** This study included 64 patients with APS (APS patient with thrombosis arterial and venous (n=38), antiphospholipid antibody-positive patients without thrombosis (n=26) and 44 healthy controls (HCs). Plasma TF levels and antiphospholipid antibodies were measured by ELISA method. Lupus anticoagulant was measured by activated partial thromboplastin time and kaolin clotting time. TF-603 A/G polymorphism was investigated by PCR method.

**Results:** Our results have showed that patients with APS, TF levels were found in patients significantly higher than the healthy control group (p: 0.006, p<0.001, respectively). Compared between the two patient groups, TF level was significantly higher in the patient with thrombosis group compared to the patient without thrombosis group (p: 0.027).

**Conclusion:** In this study, we suggest that thrombotic complications observed in patients with APS are associated with increased TF expression.

**Keywords:** aPLA, antiphospholipid antibodies, APS, antiphospholipid syndrome, TF, tissue factor

## ÖZ

**Amaç:** Tromboz antifosfolipid sendromu (AFS), tromboz ve tromboz ilişkili komplikasyonlarda majör klinik belirtiler rolündedir. Doku faktörü (DF) *in vivo* koagülasyonu başlatan temeli oluşturmaktadır. Doku faktörü (DF) ekspresyonu endotelial hücrelerde trombozu açıklamak için yolunun tetiklenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada normal bireylerde ve AFS hastalarında plazma DF düzeyleri, DF promotor bölge -603A/G polimorfizminin sıklığı ilişkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 64 AFS hastası, arteriyel ve venöz tromboz geçirmiş AFS hastaları (n=38), antifosfolipid antikolları pozitif olan ancak trombotik atağı olmayan hastalar (n=26) ve sağlıklı kontrol (n=44) yer almaktadır. DF düzeyi ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Lupus antikoagülanı aktif parsiyel tromboplastin zamanı ve kaolin pıhtılaşma zamanı ile ölçülmüştür. DF promotor bölge -603A/G polimorfizmi PCR yöntemiyle incelenmiştir.

**Bulgular:** Sonuçlarımız AFS'lu hastalarda doku faktörü düzeyinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı olarak artmış olduğunu göstermektedir (p: 0,006, p<0,001). Trombozsuz ve trombozlu AFS hastaları sağlıklı kontrol ile tek tek kıyaslandığında DF düzeylerinin her iki AFS grubunda da anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Trombozu olan ve olmayan AFS hastaları birbirleriyle kıyaslandığında ise trombozlu AFS grubunda DF düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (p: 0,027).

**Sonuç:** Sonuçlarımız AFS'da görülen trombotik komplikasyonlarla DF ekspresyonunun ilişkisi olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** aPLA, antifosfolipid antikollar, APS, antifosfolipid sendromu, TF, doku faktörü

**Corresponding Author/Sorumlu Yazar:** Resul Kahraman **E-mail:** drkahraman@hotmail.com

**Received Date/Geliş Tarihi:** 26.03.2019 **Accepted Date/Kabul Tarihi:** 05.04.2019



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



## INTRODUCTION

Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by arterial and/or venous thrombosis and recurrent fetal loss in the presence of antiphospholipid antibodies (APLA) (1). Thrombosis is the main clinical finding in APS. Several mechanisms have been thought to play a role in the pathogenesis of APS, including increased tissue factor (TF) expression by monocytes and endothelial cells (2-4). Antiphospholipid antibodies (APLA) have been shown to induce upregulation of the TF pathway on platelet function. Studies showed that APLA induces significant increase TF expression, transcription and function (2, 4, 5). Tissue factor is a transmembrane glycoprotein. It plays an important role in the initiation and progression of thrombosis. In normal hemostasis, TF induces coagulation by the way of allosteric activation of factor VII. The TF/ FVIIa complex activates FIX and FX and leads to fibrin generation (6). Increased TF synthesis in monocytes and endothelial cells is thought to be a result of the binding of antiphospholipid antibodies to the phospholipid binding protein on the surface of these cells. It has been suggested that antiphospholipid antibodies cause TF upregulation on the cell surface due to signals induced after interaction with specific cell surface receptors (7).

Several promoter gene polymorphism of TF (-1812C/T, -1442G/C, -1322C/T, -1208D/I, -603 A/G ve -21C/T) are described (8). One Study showed that the risk of coronary artery thrombosis is increased in individuals who have TF -603G allele (9). Monocytic TF mRNA expression was found to be significantly higher in carriers of the TF -603G allele (10).

In this study, the frequency of TF 603A / G promoter gene polymorphism, its effect on TF expression and its role in thrombosis were investigated in patients with anti-phospholipid syndrome.

## MATERIALS AND METHODS

This study included 64 patients with APS [APS patient with thrombosis (n=38), antiphospholipid antibody-positive patients without thrombosis (n=26)] and 44 healthy controls (HCs). The diagnosis of APS was made according to the Sapporo criteria and the patients were divided two group according to whether they were thrombosis (1). Local ethics committee approval was obtained. Informed consent was obtained from all participants.

Plasma TF levels and antiphospholipid antibodies were measured by ELISA method. Lupus anticoagulant was measured by activated partial thromboplastin time and kaolin clotting time. TF-603 A/G polymorphism was investigated by PCR method.

### Patients with APS with thrombosis

A total of 38 patients (median age 38, 17 to 59; female to male ratio 24:14) were included in this group. 19 patients had arterial thrombosis and 19 patients had venous thrombosis. 32 patients were positive for lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin immunoglobulin G (IgG) was positive in 32 patients

and immunoglobulin M (IgM) was positive in 14 patients. 10 patients had fetal loss during pregnancy and 5 patients had thrombocytopenia.

### Patients positive for APLA without thrombosis

There were 26 patients (median age 36 (24-58) and females: male ratio 26: 0) with a persistent positive APLA or recurrent fetal loss in pregnancy. Eight patients had positive LA positive, 23 patients had anticardiolipin IgG positive and 10 patients had anticardiolipin IgM positive. None of these patients developed thrombotic complications during a 3-year follow-up period. Patients with second or third trimester fetal loss or preeclampsia were not included.

### Healthy Control (HCs) group

The control group comprised 44 healthy people (median age 34 years, female: male ratio 28:16) with no history of autoimmune disease or thrombosis. The healthy control group (HCs) was matched for age and sex with the patients.

### Measurements of TF Levels

The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect TF antigen in plasma samples. The ELISA kit (TF Assay-max; Assaypro, USA) used a mouse monoclonal anti-human TF antibody for antigen capture.

### Genotyping

Genomic DNA had been extracted by using polymerase chain reaction (PCR) template preparation kit (Roche Diagnostics, IN, USA) from venous blood samples. The quantity and quality of DNA in each sample was estimated using UV absorbance and agarose gel electrophoresis. The genotyping of the TF -603 A/G polymorphism was performed using PCR. A 370 bp long fragment of TF was amplified using 5'-CAT gAg AgA CAT CgC CTC Tgas a 5' primer and 5'-gAC CTA ACA TgT TCT AgC CAg AAg as a 3' primer to introduce a MvaI restriction site. The PCR reaction mixture consisted of 0.1 µg genomic DNA, 5 pmol of 5' and 3' primer, 1.0 U Taq DNA polymerase, 1 µmol/L MgCl<sub>2</sub>, 200 µmol/L dNTPs, 2µl 10X PCR buffer provided by the manufacturer (MBI Fermentas). The PCR cycles were arranged as follows: 5 minute for the initial cycle at 95°C followed by 35 cycles of 45 seconds of denaturation at 95°C, 1 minute of annealing at 56°C and 1 minute of extension at 72°C, followed by a final 5 minute extension step at 72°C in a Peltier Thermal Cycler apparatus (PTC-200, MJ Research, Watertown, MA, USA).

### Statistical Analysis

All statistical tests were performed with Statistical Package for Social Sciences analysis program version 15 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation and categorical variables as ratio. Pearson chi-square test was used to compare groups according to categorical variables. p values<0.05 were interpreted as statistically significant. We detected the differences in the concentrations of and plasma TF between the different genotypes using either Student's t-test for independent samples or one-way ANOVA. Genetic variation was distributed according to Hardy-Weinberg equilibrium.

## RESULTS

Demographic data of the patients and healthy control groups are summarized in Table 1. The number of women in the patient group was high because the diagnosis of APS was mostly made after the investigation of recurrent fetal losses. Other features were similar for subgroups.

The genotype distributions and allele frequencies of TF -603A/G promoter polymorphisms in patients and HCs are shown in

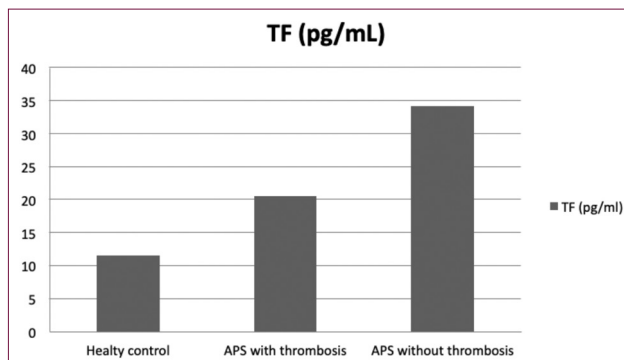


Figure 1. Tissue factor levels in healthy controls and patients with APS

The level of tissue factor was significantly higher in patients with thrombosis with APS than the healthy control group ( $p: 0.006$ ). Similarly, the level of tissue factor was significantly higher in APS patients without thrombosis than in healthy control group ( $p < 0.001$ ). Tissue factor levels were significantly higher in patients with thrombosis than the group without thrombosis ( $p: 0.027$ )  
APS: anti phospholipid syndrome; TF: tissue factor

Table 2. In this study, the frequency of TF -603 A/G polymorphism genotype in HCs were as follows; AA, 38.6%; AG, 40.9%; GG, 20.5%. The frequency of alleles was found as; allele A 59.1% and allele G 40.9%. These results were in consistent with the results of other studies. TF -603 A/G polymorphism genotype distributions in patients with APS were AA genotype 29.7%, AG 39%, GG 31.3%. We found that TF -603 A/G gene promoter polymorphism showed no statistically significant difference in the context of the frequency of allele and genotype when patients with APS and healthy control groups were compared.

Plasma tissue factor levels were investigated in the patient group and HCs by use of ELISA. The mean TF levels were  $11.46 \pm 1.70$  pg/mL in the healthy control group,  $20.50 \pm 3.03$  pg/mL in the patients without thrombosis group and  $34.11 \pm 5.84$  pg/mL in the patients with thrombosis group (Figure 1). TF levels of patients with APS were significantly higher than the HCs (HCs:  $11.46 \pm 1.70$ ; patient:  $28.40 \pm 3.70$   $p < 0.001$ ). Patients with anti-phospholipid syndrome with and without thrombosis were compared with healthy control group. TF levels of both patient group were significantly higher than the healthy control group ( $p: 0.006$ ,  $p < 0.001$ , respectively). Compared between the two patient groups, TF level was significantly higher in the patient with thrombosis group compared to the patient without thrombosis group ( $p: 0.027$ ). Extra-thrombotic clinical findings and the levels of antiphospholipid antibodies and TF levels were also investigated in this study. No significant relationship between loss of pregnancy, thrombocytopenia, lupus anticoagulant, aCLA IgM and IgG and TF levels could be found.

**Table 1.** The main clinical and immunological characteristics of healthy controls and the patients with antiphospholipid syndrome

	Healthy Control (n=44)	APS patients with thrombosis (n=38)	APS patients without thrombosis (n=26)	APS patients total (n=64)	p
Mean age, y, $\pm$ SD	34.11 $\pm$ 10.47	38.08 $\pm$ 10.0**	36.85 $\pm$ 8.41*	37,58	*0.262 **0.085
Female/Male (n, %)	28/16 (63.6%)	24/14 (63.1%)	26/0(100%)	50/14 (73%)	
Fetal losses n, women (%)	-	10 (41.6%)	19(73%)	29 (58%)	0.025
Thrombocytopenia	-	5 (13.15%)	7 (26.9%)	12 (18.7%)	0.066
None		33 (86.84%)	19 (73.1%)	52 (81.2%)	
Mild		2 (5.26%)	1 (3.9%)	3 (4.6%)	
Moderate		1 (2.63%)	3 (11.5%)	4 (6.2%)	
Severe		2 (5.26%)	3 (11.5%)	5 (7.8%)	
LA	-	20 (52.6%)	8 (30.8%)	28 (43.7%)	0.083
ACA IgG		33 (86.8%)	23 (88.5%)	56 (87.5%)	0.847
ACA IgM		14 (36.8%)	10 (38.5%)	24 (37.5%)	0.895

APS: anti phospholipid syndrome; LA: lupus anticoagulant; ACA IgG: anti cardiolipin immunoglobulin G; ACA IgM: anticardiolipin immunoglobulin M

**Table 2.** TF 603 A/G polymorphism genotype and allele frequencies with APS and healthy controls

603 A/G polymorphism	Genotype			Allele	
	AA	AG	GG	A	G
APS total (n=64)	19 (29.7%)	25 (39.1%)	20 (31.3%)	63 (49.2%)	65 (50.8%)
APS with thrombosis (n=38)	12 (31.6%)	14 (36.8%)	12 (31.6%)	38 (50%)	38 (50%)
Arterial thrombosis (n=19)	7 (36.8%)	8 (42.1%)	4 (21.1%)	22 (57.9%)	16 (42.1%)
Venous thrombosis (n=19)	5 (26.3%)	6 (31.6%)	8 (42.1%)	16 (42.1%)	22 (57.9%)
APS without thrombosis (n=26)	7 (26.9%)	11 (42.3%)	20 (30.8%)	25 (48.1%)	27 (51.9%)
Healthy Controls (n=44)	17 (38.6%)	18 (40.8%)	9 (20.5%)	52 (59.1%)	36 (40.9%)

APS: anti phospholipid syndrome

**Table 3.** Tissue factor levels according to genotype in patients with APS and healthy controls

Genotype	Patient with APS TF (pg/mL)	Healthy Control TF (pg/mL)	p
AA	31.17±7.74	15.92±3.51	0.094
AG	27.60±5.88	9.7±2.25	0.008
GG	26.65±5.92	6.5±0.07	0.003

TF: tissue factor; APS: antiphospholipid syndrome

When the patient group was compared with the HCs, TF levels of patient group were found to be significantly higher than that of the HCs in the AG and GG genotypes. When investigated according to genotypes, TF level in AA genotype was 31.17 pg/mL; AG genotype, 27.60 pg/mL; GG genotype, 26.65 pg/mL. TF levels were found to be significantly higher in the heterozygote (AG) (p:0.008) and homozygote (GG) (p:0.003) patients when compared with the HCs (Table 3).

## DISCUSSION

This study evaluate the effects of TF serum level and TF -603 A/G gene polymorphism on disease characteristics in patients with antiphospholipid syndrome. In this study, it was shown that tissue factor levels in patients with the antiphospholipid syndrome were significantly increased compared to HCs. The frequency of TF -603 A/G gene polymorphism was not significantly different between patients with APS and HCs.

The first study of TF levels in antiphospholipid syndrome was conducted in 1997 by Cuadrado et al. (4). In this study, TF levels were significantly higher in patients with APS with thrombosis group. Monocyte-derived TF expression has been thought to play an important role in the pathogenesis of thrombotic events in primer APS. In 1998, Amengual et al. (11) compared TF and tissue factor pathway inhibitor levels in antiphospholipid syndrome patients and HCs. In this study, TF and tissue factor pathway inhibitor levels were significantly higher in the group with antiphospholipid syndrome. In this study, mononuclear cells from HCs were incubated with blood plasma of patients

with antiphospholipid syndrome and HCs. TF expression was found to be significantly higher in the group with antiphospholipid syndrome than in the HCs. In a 1999 study conducted by Dobado-Berrios et al. (12), TF mRNA levels in mononuclear cells of patients with the primary antiphospholipid syndrome were investigated. In this study, it was determined that TF mRNA levels in patients with the antiphospholipid syndrome were significantly higher than HCs. Patients with thrombosis group were relatively higher than the patient without thrombosis group. Similar to these studies, in our study, Patients with APS with thrombosis were found to have significantly higher TF levels than patients with APS without thrombosis. These results support that TF pathway plays an important role in the pathogenesis of thrombosis associated with antiphospholipid syndrome.

After understanding of the role of tissue factor in the pathophysiology of thrombosis, it has led to the investigation of TF genetic polymorphisms in thrombosis-related clinical conditions. In the study performed by Arnaud et al. (8), The promoter region of the TF gene (nucleotide 5 to nucleotide sequence -2732) was examined and 6 different polymorphisms (-1812C / T, -1442G / C, -1322C / T, -1208D / - 21C / T) were found. These polymorphisms were evaluated in a study of ECTIM (Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde), which included 2391 patients, 1191 patients with nonfatal myocardial infarction and 1163 healthy controls (8). In this study, no statistically significant relationship was found between non-fatal coronary thrombosis and promoter region polymorphisms. There are

few publications on the effect of TF 603 A/G polymorphism in the development of thrombosis.

In a study by Oti et al. (9), The effect of TF polymorphism on myocardial infarction was investigated in 793 myocardial infarction patients and 340 healthy control groups. In this study, TF -603 genotypes were found in patients with myocardial infarction; AA 24%, LV 51%, GG 25% and in the healthy control group; AA 30%, AG 44% and GG 26%, respectively. In this study, TF plasma level was found to be higher in patients with TF -603 GG genotype and increased risk of myocardial infarction in subjects carrying G-alleles. Similarly, in our study, TF plasma levels were higher in APS patients with AG and GG genotypes than in healthy controls.

In a study conducted by Reny et al. (10) TF -603 A/G promoter polymorphism and TF gene expression levels in healthy volunteers were investigated. In this study, distribution of TF -603 polymorphism in healthy individuals was found to be AA 32%, AG 49%, GG 19%. TF mRNA and total blood clotting time were assessed at baseline and after 4 hours of lipopolysaccharide incubation. Initial TF mRNA levels were found to be 40% lower in those carrying the TF -603A haplotype. TF mRNA levels increased by 70-fold after 4 hours of lipopolysaccharide incubation. However, there was no significant difference between TF -603A/G polymorphisms at baseline and at the fourth hour in terms of TF levels and total blood clotting time. There are conflicting studies on the effects of TF promoter region polymorphisms on thrombotic processes. In a study by Opstad et al. (13), TF and TF pathway inhibitor gene polymorphisms were investigated in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. In this study, TF levels in the heterozygous group of TF -603 A/G polymorphism were found to be lower than in homozygous groups. This result has been interpreted as a sign that the heterozygous genotype plays a protective role against thrombosis.

In our study, the genotype frequency of TF -603 A/G polymorphism in the healthy control group was 38.6% for AA, 40.9% for AG, 20.5% for GG; The allele frequency was 59.09% for the allele and 40.91% for the G allele. In the APS patient group, AA genotype was 29.7%, AG was 39.1% and GG was 31.3%. No significant difference was found TF 603 AG polymorphism allele and genotype frequencies between anti-phospholipid syndrome patient group and healthy control group. The genotype frequencies in our study were found to be similar to the genotype ratios reported by Reny, Ott, and Opstad (9, 10, 13). When the patient group was divided into subgroups as APS patients with thrombosis and APS patients without thrombosis, there was no statistically significant difference in allele and genotype distribution between the two subgroups. Our study also investigated the association of non-thrombotic clinical findings with antiphospholipid antibodies and TF serum levels in patients with APS. There was no correlation between serum TF level and recurrent fetal losses, thrombocytopenia, and presence of lupus anticoagulant.

In conclusion, our results suggest that thrombotic complications observed in APS are associated with increased TF expression. The distribution of TF -603 A/G polymorphism was found to be similar in both APS patients and healthy controls.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of İstanbul University.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ., B.Ç.; Supervision - Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ., B.Ç.; Materials - Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Data Collection and/or Processing - Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Analysis and/or Interpretation - Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ., B.Ç.; Literature Search - Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Writing - Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Critical Reviews - Z.K., B.Ç.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** This work was supported by the Research Fund of the University of İstanbul (Project number: T-93/151206) and Turkish Academy of Science-GEBIP (R.D.K./TUBA-GEBIP/2004-15).

---

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - R.K., V.H., A.E., B.Ç., R.D.K.; Denetleme - R.K., V.H., A.E., B.Ç., R.D.K.; Gereçler - R.K., V.H., A.E., B.Ç., R.D.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - R.K., V.H., A.E., B.Ç., R.D.K.; Analiz ve/veya Yorum - R.K., V.H., A.E., B.Ç., R.D.K.; Literatür Taraması - R.K., V.H., A.E., B.Ç., R.D.K.; Yazan - R.K., V.H., A.E., B.Ç., R.D.K.; Eleştirel İnceleme - R.K., V.H., A.E., B.Ç., R.D.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu (Proje No: T-93/151206) ve Türk Bilim Akademisi (R.D.K./TUBA-GEBIP/2004-15) tarafından desteklenmiştir.

## REFERENCES

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11. [\[CrossRef\]](#)
2. Kornberg A, Blank M, Kaufman S, Shoenfeld Y. Induction of tissue factor-like activity in monocytes by anti-cardiolipin antibodies. *J Immunol* 1994; 153: 1328-32.
3. Atsumi T, Khamashta MA, Amengual O, Hughes GR. Up-regulated tissue factor expression in antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1997; 77: 222-3. [\[CrossRef\]](#)

4. Cuadrado MJ, López-Pedrerá C, Khamashta MA, Camps MT, Tina-hones F, Torres A, et al. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 834-41. [\[CrossRef\]](#)
5. Reverter JC, Tàssies D, Font J, Monteagudo J, Escolar G, Ingelmo M, et al. Hypercoagulable state in patients with antiphospholipid syndrome is related to high induced tissue factor expression on monocytes and to low free proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1319-26. [\[CrossRef\]](#)
6. McVey JH. Tissue factor pathway. *Baillieres Clin Haematol* 1994; 7: 469-84. [\[CrossRef\]](#)
7. Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1545-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Arnaud, E, Barbalat V, Nicaud V, Cambien F, Evans A, Morrison C, Arveiler D, et al. Polymorphisms in the 5' regulatory region of the tissue factor gene and the risk of myocardial infarction and venous thromboembolism: the ECTIM and PATHROS studies. *Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde. Paris Thrombosis case-control Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 892-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Ilka Ott, Werner Koch, Nicolas von Beckerath, Rene de Waha, Anna Malawaniec, Julinda Mehilli, et al. Tissue factor promoter polymorphism -603 A/G is associated with myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2004; 177: 189-91. [\[CrossRef\]](#)
10. Reny JL, Laurendeau I, Fontana P, Bieche I, Dupont A, Remones V, et al. The TF-603A/G gene promoter polymorphism and circulating monocyte tissue factor gene expression in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2004; 91: 248-54. [\[CrossRef\]](#)
11. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GR. The role of the tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1998; 79: 276-81. [\[CrossRef\]](#)
12. Dobado-Berrios PM, López-Pedrerá C, Velasco F, Aguirre MA, Torres A, Cuadrado MJ. Increased levels of tissue factor mRNA in mononuclear blood cells of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1578-82. [\[CrossRef\]](#)
13. Opstad TB, Pettersen AA, Weiss T, Arnesen H, Seljeflot I. Gender differences of polymorphisms in the TF and TFPI genes, as related to phenotypes in patients with coronary heart disease and type-2 diabetes. *Thromb J* 2010; 8: 7. [\[CrossRef\]](#)

# The Investigation of Intestinal Parasites and VRE Carriage in Children Studying in Schools with Different Socio-Economic Levels in İstanbul, Turkey

İstanbul'da Farklı Sosyo-Ekonomik Seviyeli Okullarda Okuyan Çocuklarda Bağırsak Parazitlerinin ve VRE Taşıyıcılığının Araştırılması

Fatma Köksal Çakırlar, Sevilay Yıldız, Okan Aydoğan , Sinem Özdemir, Selcan Akyol Çolakoğlu, Zeynep Taner , Halit Tokman, Nevriye Gönüllü

Department of Medical Microbiology, İstanbul University-Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Köksal Çakırlar F, Yıldız S, Aydoğan O, Özdemir S, Akyol Çolakoğlu S, Taner Z, et al. The Investigation of Intestinal Parasites and VRE Carriage in Children Studying in Schools with Different Socio-Economic Levels in İstanbul, Turkey. Experimed 2019; 9(1): 7-10.

## ABSTRACT

**Objective:** Intestinal parasitic infections are among the most common infections worldwide, and approximately 3.5 million people are infected with a variety of intestinal parasites. Recently, İstanbul has received migration from rural areas and Syria. The aim of the present study was to investigate intestinal parasites, intestinal flora, and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) carriage in children studying in schools with different socio-economic levels (SELS).

**Materials and Methods:** The fecal samples were collected from 570 students (ages 9-12 years) studying in schools with different SELS. In İstanbul University-Cerrahpaşa School of Medicine, Department of Medical Microbiology Laboratory, the fecal samples were examined macroscopically and microscopically. Native-lugol and formalin-ethyl acetate concentration techniques were used for intestinal parasites. In addition, in fecal samples, the fecal flora of the children was analyzed by conventional methods and was examined with respect to VRE carriage.

**Results:** Intestinal parasites were found in 10.8% of the stool samples of students. *Blastocystis hominis* (5.2%) was the most common intestinal parasite. *Giardia intestinalis* (3.5%) was the second most prevalent parasite. A significant increase in the rates of the KES group (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., and *Serratia* spp.) and enterococci was observed in children studying in schools with high SELS. VRE carriage was determined to be 0.8%.

**Conclusion:** Despite the improved sanitation conditions in İstanbul, in our study, the rate of parasites was found to be high in socio-economic low level schools due to the recent migration from both Syria and the eastern regions of Turkey. In particular, it is necessary to make informed studies about sanitation in these schools.

**Keywords:** Intestinal parasites, fecal flora, VRE carriage, students, schools with different socio-economic level

## ÖZ

**Amaç:** Bağırsak parazit enfeksiyonları tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlar arasındadır ve yaklaşık olarak 3,5 milyon insan bağırsak parazitlerinin bir çeşidi ile infektedir. Son zamanlarda İstanbul, kırsal alanlardan ve Suriye'den çok göç almaktadır. Bu çalışmada sosyo-ekonomik düzeyleri farklı okullarda okuyan çocuklarda bağırsak parazitleri ve bit araştırılması, aynı zamanda bu çocukların bağırsak floraları ve VRE taşıyıcılığı yönünden incelenmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul'da sosyo-ekonomik düzeyleri farklı olan okullardaki yaşları 9-12 arasında değişen kız ve erkek olmak üzere toplam 570 öğrenciden barsak paraziti için dışkı örnekleri toplandı. Bu örnekler İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. Bağırsak parazitleri için nativ-lügol ve formalin etil asetat konsantrasyon tekniği kullanıldı. Ayrıca toplanan dışkı örneklerinde, çocukların dışkı floraları konvansiyonel yöntemlerle araştırıldı ve vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) taşıyıcılığı yönünden incelendi. Gerektiğinde otomatize sistemlerle kontrol edildi.

**Bulgular:** 570 çocuğun dışkı örneğinde 33 (%6) parazit tespit edildi. Patojenik parazitlerin (*G. intestinalis*, *E. vermicularis*, *A. lumbricoides*) oranı %1 olarak bulundu. Bu 33 parazitin 27 (%82)'si *Blastocystis hominis* kisti, 3 (%9)'ü *Giardia intestinalis* kisti ve trofozoiti, 1' *Ascaris lumbricoides* yumurtası, 1' *Enterobius vermicularis* yumurtası ve 1' *de lodamoeba butschlii* idi. Örneklerin hiçbirinde patojen bağırsak bakterisi bulunmadı. Ancak 1 örnekte VRE taşıyıcılığı tespit edildi (%0,8).

**Sonuç:** Bu çalışmada İstanbul'daki okul çocuklarının iç ve dış parazit oranlarının önceki çalışmalara kıyasla önemli ölçüde azaldığını gözlemledik, ancak düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip okullarda hala bu patojenlere rastlanmaktadır. Bu enfeksiyonların önüne geçebilmek için sanitasyon, kişisel hijyen, insanların farkındalığının artması ve sağlık eğitimi konuları üzerinde daha çok durulmalı ve bu konularda yapılan çalışmalar hızlandırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Bağırsak parazitleri, fekal flora, VRE taşıyıcılığı, öğrenciler, farklı sosyo-ekonomik düzeyde okullar

This study was presented at the 10<sup>th</sup> Balkan Congress of Microbiology, November 2017, Sofia, Bulgaria.

**Corresponding Author/Sorumlu Yazar:** Okan Aydoğan **E-mail:** okanaydogan4@gmail.com

**Received Date/Geliş Tarihi:** 29.03.2019 **Accepted Date/Kabul Tarihi:** 15.04.2019



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## INTRODUCTION

Intestinal parasitic infections are among the most common infections worldwide, and approximately 3.5 million people are infected with a variety of intestinal parasites. The high prevalence of intestinal parasitic infections in developing countries is due to the lack of sanitation, the lack of access to safe water, and improper hygiene; therefore, they occur wherever there is poverty. People of all ages are affected by this cycle of prevalent parasitic infections; however, the case of children is the worst (1, 2).

*Giardia intestinalis* that causes giardiasis is the most common parasite affecting nearly 200 million people (3, 4). Approximately 3.5 billion people are affected, and 450 million are ill because of these infections (5). These infections can cause severe public health problems due to growth retardation in children and other physical and mental health illnesses (6).

The main aims of the present study were to detect the prevalence of intestinal parasites, intestinal flora, and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) carriage in children studying in school and its relation to socio-economic factors, environmental factors, behavioral habits, and complaints related to intestinal infections.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Population

Data for the study were acquired from primary schools in almost the whole county of İstanbul, the largest city of Turkey.

The calculated study population size was 570 students. Multi-stage sampling was used in the selection of the study sample. The primary schools of İstanbul were separated into three regions according to socio-economic data.

Permission was granted by the Directorate of Education for the inclusion of schools in the study.

The fecal samples were collected from a total of 570 children examined in our study. The study included 316 (55%) girls and 254 (45%) boys. The age of the children ranged from 9 to 12 years. The age distribution rates had been determined to be 63% (aged 9 years), 20% (aged 11 years), 10% (aged 12 years), and 7% (aged 10 years).

According to the socio-economic levels (SELS) of schools where the stool samples were collected, the different categories were divided into three. Of the 570 children, there were 231 (40%) socio-economic low level (SELL), 169 (30%) socio-economic middle level, and 170 (30%) socio-economic high level.

This research study was approved by the İstanbul University-Cerrahpaşa School of Medicine Ethics Committee of Clinical Research and the authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

### The Questionnaire and Family Information Form

The questionnaire contained several sections as follows: age, gender, residence, education and occupation of parents, housing conditions and water supply, and "behavior habits"; type of toilet commonly used, hand washing (no washing/washing with only water/washing with soap), washing the anal area by hands after defecation (yes/no), usage of toilet paper (always/sometimes/never); and "complaints" of abdominal pain, nausea/vomiting, lack of appetite, salivation during sleeping, headache, irritability in sleeping, perianal itching, teeth grinding, and history of parasitic infections.

Written informed consent was obtained from all of the parents of the children who participated in the study.

### Intestinal Parasitic Examination

The stool specimens (0.5-1.5 g) were collected in labeled plastic vials without preservatives and transported to the laboratory within 4 h after collection.

In İstanbul University-Cerrahpaşa School of Medicine, Medical Microbiology Laboratory, the fecal samples were examined for the presence of parasites by direct wet mount, Lugol's iodine solution, and modified formalin-ethyl acetate sedimentation techniques. In addition, in fecal samples, the fecal flora of the children was analyzed using conventional methods and was examined with respect to VRE carriage.

## RESULTS

Intestinal parasites were found in 62 (10.8%) stool samples of 570 subjects (316 girls and 254 boys) (Figure 1).

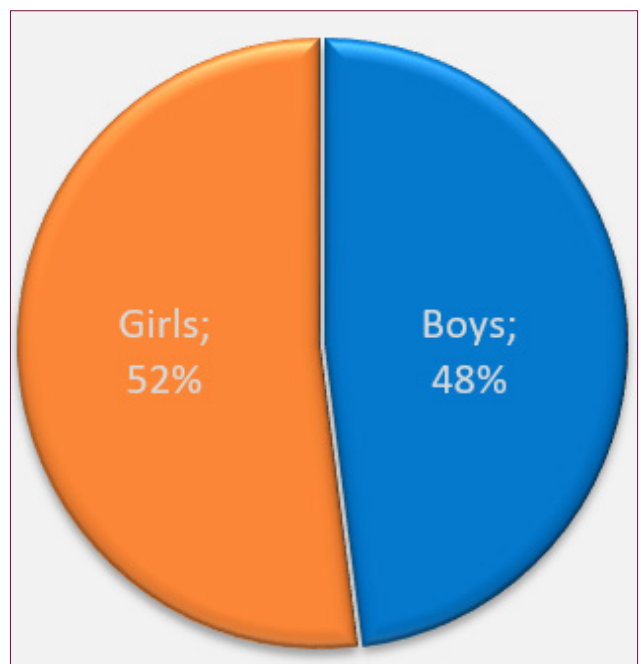


Figure 1. Comparison of sex distribution for intestinal parasite carriage

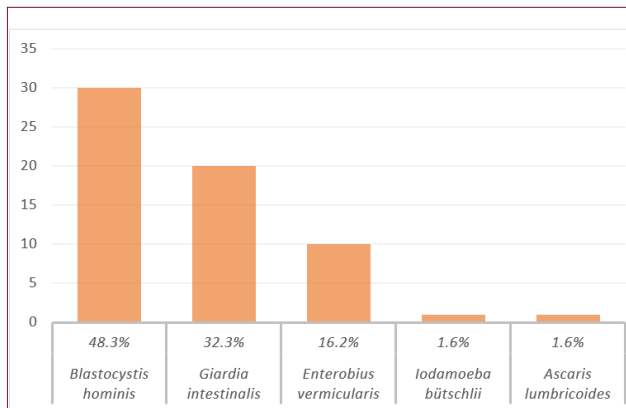


Figure 2. Species distribution of intestinal parasites detected among the schoolchildren in İstanbul

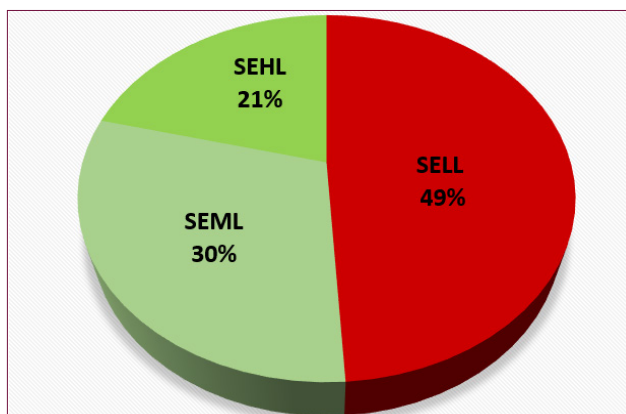


Figure 3. Association between socio-economic status and parasite detection among the schoolchildren in İstanbul

*Blastocystis hominis* (5.2%) was the most common intestinal parasite. *G. intestinalis* (3.5%) was the second most prevalent parasite. However, there was no significant difference in the prevalence of intestinal protozoa between boys and girls. Furthermore, in three stool samples, *Enterobius vermicularis*, *Iodamoeba bütschlii*, and *Ascaris lumbricoides* that may exist as commensal in the intestine were determined. The prevalence and distribution of intestinal parasites are shown in Figure 2.

There was no any statistically significant difference in the comparison of sex distribution in three different categories. The association between socio-economic status and parasite detection among the schoolchildren in İstanbul is shown in Figure 3.

From the 570 specimens investigated, only one specimen was positive for vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE).

## DISCUSSION

The study revealed that >10% of the primary school students in different SELs of İstanbul were positive for parasitic intestinal infections. The demographic data indicated a significant differ-

ence between the incidence of parasites and the residing area, i.e., urban and rural areas.

In addition, the study revealed that a significant number of parents had a primary school level of education among the parents in these children. It was observed that there was a significant relationship between whose parents had a primary school level of education and the incidence of parasites.

Compared with the study performed between 2001 and 2005 by Ulukanligil (7), the rate of parasites that were detected in our study was rather low. The rate of intestinal parasites was 10.8% lower in our study than in Ulukanligil's study in 2005.

Okyay et al. (8) found that 31% (in Aydin, Turkey) and Hamamci et al. (9) found that 35% (in Kayseri, Turkey) of children are infected with one or more intestinal parasites. The study shows that rural residence, mother education less than primary school, sometimes or never usage of toilet paper, and washing the anal area by hands after defecation were significantly associated.

In another study, Ekinci et al. (10) found that the intestinal parasite rate is 11% in Muğla, one of the western cities of Turkey. This rate is similar to the results of our study. The parasite rates compared with the level of development vary in different cities in Turkey.

Socio-economic conditions and poor hygiene practices have been associated with parasitic infections in any household. Poor sanitation conditions constituted public health importance among schoolchildren especially SELL children. School health programs including deworming and sanitation activities through the health education and improvement of sanitation conditions in schools have the potential to better health and education for schoolchildren.

Köksal Çakırlar et al. (11) showed in their retrospective study between January 1999 and December 2009 that the parasite rate in İstanbul is similar to our study (4%). This may be because sanitation is better, and the infrastructure is improved, in which it does not mix with wastewater and drinking water.

However, previous studies in İstanbul have reported higher prevalence rates of intestinal parasites. These rates have shown that the prevalence of intestinal parasites is significantly lower today than earlier decades in İstanbul.

In our study, the second most frequent parasite was *G. intestinalis* (3.5%). In previous studies in İstanbul, the prevalence of *G. intestinalis* has been reported to be 1%-15% (12, 13).

Tang et al. (14) reported that the prevalence rate is higher in females than in males, although Arani et al. (15) suggested that susceptibility to parasitic infections is greater in males. However, in our study, there was no significant difference between boys and girls.

The present study revealed that intestinal parasite carriage was prevalent, thereby affecting the health of schoolchildren.



Although these findings are limited to only one city, it may represent the population of the area because of the full range of demographic diversity in the city. In conclusion, our results showed that the prevalence of intestinal parasites considerably decreased in Istanbul. This may be due to the general improvement in sanitary/hygienic conditions, such as the infrastructure of the city, sanitary installations of buildings where people live, and pure water that is of sufficient high quality. Hence, improving environmental hygiene, inadequate water sanitation, and health education for behavioral changes to personal hygiene would be crucial for the effective control of parasitic intestinal infections.

Despite the improved sanitation conditions in İstanbul, in our study, the rate of parasites was found to be higher in SELL schools due to the recent migration from both Syria and the eastern regions of Turkey. In particular, it is necessary to make informed studies about sanitation in these schools. A multidisciplinary approach is needed for a wide review.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval for this study was obtained from the Istanbul University-Cerrahpaşa School of Medicine Ethics Committee of Clinical Research.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from all of the parents of the students who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - F.K.Ç., S.Y.; Design - F.K.Ç., S.Y., O.A., S.Ö., S.A.Ç., Z.T., H.T., N.G.; Supervision - F.K.Ç., S.Ö., S.A.Ç., N.G.; Materials - S.Y., O.A., Z.T., H.T.; Data Collection and/or Processing - S.Y., O.A., S.Ö., S.A.Ç., Z.T., H.T.; Analysis and/or Interpretation - O.A., S.Ö., S.A.Ç., Z.T., H.T.; Literature Search - O.A.; Writing Manuscript - O.A., F.K.Ç., Z.T.; Critical Reviews - F.K.Ç., S.Y., O.A., S.Ö., S.A.Ç., Z.T., H.T., N.G.

**Conflict of Interest:** The authors declared that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study has received financial support from the Istanbul University-Cerrahpaşa Scientific Research Projects (BAP) (Project ID: 1401/39223).

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı çalışmaya katılan tüm öğrencilerin ailelerinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - F.K.Ç., S.Y.; Tasarım - F.K.Ç., S.Y., O.A., S.Ö., S.A.Ç., Z.T., H.T., N.G.; Denetleme - F.K.Ç., S.Ö., S.A.Ç., N.G.; Gereçler - S.Y., O.A.,

Z.T., H.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - O.A., S.Ö., S.A.Ç., Z.T., H.T.; Analiz ve/veya Yorum - S.Y., O.A., S.Ö., S.A.Ç., Z.T., H.T.; Literatür Taraması - O.A.; Yazan - O.A., F.K.Ç., Z.T.; Eleştirel İnceleme - F.K.Ç., S.Y., O.A., S.Ö., S.A.Ç., Z.T., H.T., N.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir (Proje No: 1401/39223).

## REFERENCES

1. Curtale F, Pezzotti P, Sharbini A, Al Maadat H, Ingrosso P, et al. Knowledge, perceptions and behaviour of mothers toward intestinal helminths in upper Egypt: Implications for control. *Health Policy Plan* 1998; 13: 423-32. [\[CrossRef\]](#)
2. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, et al. Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006; 367: 1521-32. [\[CrossRef\]](#)
3. Pillai D, Kain K. Common intestinal parasites. *Curr Trea Options Infect Dis* 2003; 5: 207-17.
4. Mineno T, Avery M. Giardiasis: Recent progress in chemotherapy and drug development. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 841-55. [\[CrossRef\]](#)
5. Keiser J, Utzinger J. The drugs we have and the drugs we need against major helminth infections. *Adv Parasitol* 2010; 73: 197-230. [\[CrossRef\]](#)
6. Evans AC, Stephenson L. Not by drugs alone: The fight against parasitic helminths. *World Health Forum* 1995; 16: 258-61.
7. Ulukanlıgil M. The results of a control program carried out on school children for intestinal parasites in Sanliurfa province, Turkey between the years of 2001 and 2005. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2006; 30: 39-45.
8. Okyay P, Ertug S, Gultekin B, Onen O, Beser E. Intestinal parasites prevalence and related factors in school children, a western city sample-Turkey. *BMC Public Health* 2004; 4: 64. [\[CrossRef\]](#)
9. Hamamcı B, Cetinkaya U, Delice S, Erçal BD, Gücüyemez S, Yazar S. Investigation of intestinal parasites among primary school students in Kayseri-Hacılar. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2011; 35: 96-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Ekinci B, Karacaoğlan E, Bulucu E, Sül N. Investigation of intestinal parasites among elementary school students in the Mugla province. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2011; 35: 92-5. [\[CrossRef\]](#)
11. Köksal F, Başlantı I, Samastı M. A retrospective evaluation of the prevalence of intestinal parasites in İstanbul, Turkey. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2010; 34: 166-71.
12. Oner YA, Dinçer N, Büğet E. İstanbul Tıp Fakültesinde 1985-1995 yılları arasında incelenen 39226 dışkı örneğinde parazitolojik bulgular. *Turkiye Parazitoloj Derg* 1997; 21: 167-8.
13. Unat EK, Altaş K, Öztürk R, İsenkul R, Öztürk M, Köksal F, et al. İstanbul'un değişik semtlerinde insan serbest dışkısının yayılışı, 15 ve 30 yıl öncesine göre durum. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1989; 20: 179-84.
14. Tang N, Luo NJ. A cross-sectional study of intestinal parasitic infections in a rural district of west China. *Can J Infect Dis* 2003; 14: 159-62. [\[CrossRef\]](#)
15. Arani AS, Alaghebandan R, Akhlaghi L, Shahi M, Lari AR. Prevalence of intestinal parasites in a population in South Tehran, Iran. *Rev Inst Med trop Sao Paulo* 2008; 50: 145-9. [\[CrossRef\]](#)

# Investigation of the IL-1 $\beta$ Genotype and its Levels on Patients Treated with Osteointegrated Dental Implants

Osteointegre Dental İmplant Tedavisi Gören Hastalarda IL-1  $\beta$  Genotipi ve Seviyelerinin İncelenmesi

Ferhat Dizen<sup>1</sup>, Uzay Görmüş<sup>2</sup>, Arzu Ergen<sup>3</sup> , Meral Ünür<sup>1</sup>, Elif Sinem İplik<sup>4</sup> ,  
Bedia Çakmakoğlu<sup>3</sup>, Turgay İsbir<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>Department of Surgery, Istanbul University School of Dentistry, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Health Management, Nişantaşı University School of Economics, Administrative and Social Science, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Molecular Medicine, Aziz Sançar Institute of Experimental Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Department of Pharmaceutical Microbiology, İstanbul Yeni Yüzyıl University School of Pharmacy, İstanbul, Turkey

<sup>5</sup>Department of Medical Biology, Yeditepe University School of Medicine, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Dizen F, Görmüş U, Ergen A, Ünür M, İplik ES, Çakmakoğlu B, et al. Investigation of the IL-1  $\beta$  Genotype and its Levels on Patients Treated with Osteointegrated Dental Implants. Experimed 2019; 9(1): 11-5.

## ABSTRACT

**Objective:** In our study, we aimed to investigate the relationship between the Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) +3953 gene polymorphism, the levels of this interleukin and smoking in osteointegrated dental implant losses.

**Materials and Methods:** 56 patients with implants and 238 healthy control subjects were included in this study. PCR and RFLP methods was used to determine the IL-1 $\beta$  +3953 gene polymorphisms. Serum IL-1 $\beta$  levels were measured using ELISA.

**Results:** The IL-1 $\beta$  +3953 CC, TT and CT genotype frequencies for the controls and study cases were 61.2%, 10.1%, 43.6%, and 48.2%, 8.9% and 42.9%, respectively. IL-1 $\beta$  +3953 T allele carriers increased more in the patient group (51.8%) compared to the control group (38.8%). These cases also had an increased plaque index, bleeding index, pocket deepness and serum IL-1 $\beta$  levels, but none of them were statistically significant ( $p>0.05$ ). Implant losses were more frequent in C allele carriers than in T allele carriers, but this was not statistically significant ( $p>0.05$ ) Three of the five patients that experienced implant loss and smoked, lost the implant earlier and had a higher average plaque and bleeding index.

**Conclusion:** Based on our results, we can suggest that being an IL-1 $\beta$  positive genotype and a smoker can have an effect on implant losses. The study group should be enlarged to comment with statistically significant results.

**Keywords:** IL-1 $\beta$  +3953, Implant, Interleukin, polymorphism

## ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda osteointegre dental implant kayıplarında interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) +3953 gen polimorfizminin serum interlökin düzeyleri ve sigara içimiyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** İmplant yapılan 56 olgu ve 238 sağlıklı kontrol ölişmeye dahil edilmiştir. IL-1 $\beta$  +3953 polimorfizmi, polimeraz zincirleme reaksiyonu ve restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmi yöntemleri kullanılarak tayin edilmiştir. Serum örneklerinde IL-1 $\beta$  seviyesi ELISA yöntemi ile saptanmıştır.

**Bulgular:** IL-1 $\beta$  +3953 polimorfizmi; CC, TT ve CT genotip frekansları kontrol ve hasta grubu için sırasıyla 61.2%, 10.1%, 43.6%, ve 48.2%, 8.9% ve 42.9% olarak bulunmuştur. IL-1 $\beta$  +3953 T alleli taşıyanların hastalarda (51.8%) kontrol grubuna (38.8%) göre daha yüksek bulunmuştur ve bu kişilerde plak indeksi, kanama indeksi, cep derinliği ve serum IL-1 $\beta$  düzeylerinin arttığı, sigara içme ve implant kaybı oranının yükseldiği fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). İmplant kaybında, C alleli taşıyanlarda T alleli taşıyanlara göre daha anlamlı bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). İmplant kaybı olan beş hastanın üçünde IL-1 $\beta$  pozitif olduğu, hepsinin sigara kullandığı, implantların erken dönemde kaybedildiği, plak ve kanama indekslerinin ortalama değerlerden yüksek olduğu ve cep derinliklerinin normal sınırlar arasında olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Sonuç olarak implant kaybında IL-1 $\beta$  pozitif genotipe sahip olma ve sigara içiminin önemli bir etken olduğu izlenimi edinilmiş ancak olgu sayısının artırılmasıyla istatistiksel anlamlılığa ulaşabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** IL-1 $\beta$  +3953, implant, interlökin, polimorfizm

**Corresponding Author/Sorumlu Yazar:** Bedia Çakmakoğlu **E-mail:** bedia@istanbul.edu.tr

**Received Date/Geliş Tarihi:** 26.03.2019 **Accepted Date/Kabul Tarihi:** 05.04.2019



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## INTRODUCTION

Examples of biological complications in dental implants can be summarized as; fistula formation, inflammatory reactions around the implant sulcus, periimplant mucositis and periimplantitis (1). Dental implant success rates range between 95% and 99% , but there can be implant losses later due to biological and technical complications (2-5). It was found that there were two main reasons for implant losses (6, 7): 1. The biofilm layer over the implant surface might cause enflamatory reactions and bone losses occur; 2. Biomechanical burden and genetic factors.

Interleukin 1 (*IL-1*), prostoglandin E2 (Pg E2) and matrix metalloproteinases (MMP) are usually connected with both the seriousness and activity of the periodontal disease (8). Previously, people carrying at least one T allele have been described as *IL-1* genotype-positive (8-10). Thus, we used this term in our study as suggested. It has previously been demonstrated that there is a 2.7 times higher risk of dental losses in *IL-1* genotype positive patients compared to *IL-1*genotype negative ones (11). In a retrospective study it was shown that *IL-1* positive genotype patients had a significantly higher risk of bleeding (12).

There are two main theories for the bone-implant relationship. One is the initially accepted theory of fibro-osseous integration - it is known that there is an organised collagen mesh between the bone and implant surfaces. This fibro-osseous sttructure is just like periodontal membrane, but it was thought that as they were arranged parallel to the implant surface, they were weakening the bone-implant relationship (13). The second theory is known as the 'osteo-integration' theory, and was first defined by Branemark et al. (14) as a direct relationship between the bone tissue and the implant (14).

Interleukin-1 (*IL-1*) is a type of cytokine that is secreted from macrophages/monocytes and mainly activates T helper cells. Recently, more preimplant infections were detected in patients with increments of *IL-1* compared to healthy patients and it was demonstrated that in those people with periodontal infections and increased cytokines, there were 2.7 times more dental losses than in other patients (15). It was found that proinflamatory cytokine *IL-1 $\beta$*  was significantly higher in the perimplantitis area than in healthy areas (16, 17). *IL-1* is now thought to be major mediator in chronic inflamatory cases such as periodontitis (18). In the scope of all of those studies it was also realised that specific gene polymorphisms of the *IL-1* gene region might be related to periodontitis risk (19, 20).

The aim of our study was to investigate the relationship between the *IL-1 $\beta$*  3953 polymorphism and complications in os-teointegrated dental implants, to determine the differential complications between smoking and non-smoking patients and to identify the success of dental implants in relation to periodontal diseases.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Subjects

Our study was approved by the İstanbul University Medical Ethics Committee (03/10/2006 and 041895). All subjects provided written informed consent before they participated in the study. All participants signed an informed consent before enrollment and Institutional Ethical committee approval was obtained for the study. The patient group (26 males and 30 females) was chosen from those attending the Faculty of Dentistry, in the Department of Oral Medicine and Oral Surgery. The control group contained 238 healthy participants (88 males and 150 females). The inclusion criteria for the patient group of the study were: optimal oral hygiene alongside no history of partial or total loss of teeth, bruxism, previous chemotherapy or radiotherapy, alcohol or drug addiction.

All surgical procedures were carried out under local anaesthesia. The implants were engrafted using the standard protocol Zimmer Dental Tapered Screw-Vent / Swiss Plus dental implant system. In total, 126 implants were used over 56 patients. EDTA-tubes were used for DNA analysis. Before the operation and on 8th week following the operation, serum specimens were taken and maintained at -20 °C to determine *IL-1 $\beta$*  levels. All measurements and determinations were performed in the Department of Molecular Medicine, İstanbul University.

### Polymorphism Analysis and ELISA

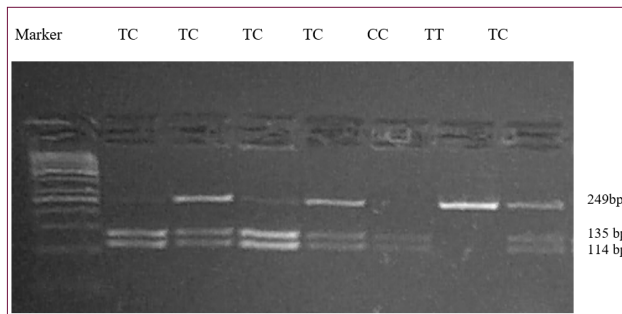
The method previously described by Sun et al. (21) was used. The primers used for the polymerase chain reaction (PCR) for the *IL-1 $\beta$*  +3953 localization were: forward 5'-GTT GTC ATC AGA CTT TGA CC-3', and reverse, 5'-TTC AGT TCA TAT GGA CCA GA-3' from (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania). The gene fragments were amplified using a 25  $\mu$ L reaction mixture containing approximately 100 ng of template DNA, 0.5  $\mu$ L of each primer, all four deoxyribonucleoside 5' triphosphates (each at 0.2 mM), 1.5 mM MgCl<sub>2</sub> and 1.0 U of *Taq* polymerase in a 1x reaction buffer (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania). The PCR reaction was carried out with an initial melting stage of 5 minutes at 94°C; followed by 35 cycles of 1 minute at 94°C, 1 minute at 55°C, 1 minute at 72°C, and a final elongation step of 7 minutes at 72°C.

The restriction endonuclease *Taq* I was used to determine the *IL-1 $\beta$*  +3953 polymorphism. The *Taq* I digestion generated fragments of 135 bp and 114 bp for the C allele, and for the T allele, a single fragment of 249 bp. PCR and restriction products were electrophoresed in in 2% (w/v) agarose gels and stained with ethidium bromide (Figure 1).

Determination of Serum *IL-1 $\beta$*  Levels was performed using commercial ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) assay kits (Biosource, Nivelles, Belgium).

### Statistical Analysis

The student's t test and Anova were used to determine the effects of genotypes and alleles on the activities. The Serum *IL-1 $\beta$*  levels of the patient and control groups were compared using the Wilcoxon test. Pearson analyses were used to examine the



**Figure 1.** Gel electrophoresis after restriction of the IL-1 $\beta$ +3953 gene region  
 Taq I digestion generated the following fragments for the C allele, fragments of 135 bp and 114 bp; T allele, a single fragment of 249 bp and were electrophoresed in in 2% (w/v) agarose gels and stained with ethidium bromide

**Table 1.** The study parameters in patient and control groups

	Control (n=238)	Patient (n=56)
(Female/Male)	150/ 88	30 / 26
Age (years)	43.70+15.06	46.46+12.00
Plaque index		40.82± 17.39
Bleeding index		32.68± 18.69
Pocket Deepness (mm)		1.81± 0.45
IL-1 $\beta$ I level (pg/mL)*	0.415±0.71	0.780±0.9340
IL-1 $\beta$ II level (pg/mL)**		0.837±1.4483

All values of the table were given as mean±standart deviation (x±SD)  
 \*IL-1 $\beta$  I level: IL-1 $\beta$  levels immediately before the operation  
 \*\*IL-1 $\beta$  II level: IL-1 $\beta$  levels 8 weeks after the operation

**Table 2.** IL-1 $\beta$ +3953 genotype and allele frequencies in groups

	Control	Patient	p
IL-1 $\beta$ +3953 Genotype			
CC	145 (61.2%)	27 (48.2%)	
TT	24(10.1%)	5 (8.9%)	
TC	68 (43.6%)	24 (42.9%)	0.11
C+	213 (89.9%)	51 (91.1%)	0.78
T+	92 (38.8%)	29 (51.8%)	0.07

differences in genotype distribution between the patients and the control subjects. The Chi-Square, Fisher Kruskal Wallis and Mann-Whitney tests were used to differentiate the genotype and allele frequencies between the groups.

**Table 3.** The results of IL-1 $\beta$  positive and negative patients

	IL-1 $\beta$ (-) (n:27)	IL-1 $\beta$ (+) (n:29)
Gender (Female/Male)	14/13	16/13
Smoking(%)/non-smoking(%)	12 (37.5)/15 (62.5)	20 (62.5)/9 (37.5)
Implant loss(%)/No implant loss (%)	2 (40.0)/25 (49.0)	3 (60.0)/26 (51.0)
Age (year)	44.11±13.80	48.66±9.78
Plaque Index	39.58±15.67	41.98±19.06
Bleeding Index	30.00±15.42	35.17±21.27
Pocket Deepness (mm)	1.73±0.37	1.89±0.51
IL1 level (pg/mL)	0.65±0.72	0.77±1.06

Values of the table were given as mean±standart deviation (x±SD)

## RESULTS

There was no significant difference in the ages or interleukin levels between the groups ( $p>0.05$ ) (Table 1). There was no significant difference between the groups in terms of genotype or allele distribution ( $p:0.119$   $X^2:4.25$ ). The IL-1 $\beta$ +3953 T allele carriers increased almost significantly in the patient group compared to the control group ( $p:0.076$ ;  $X^2:3.14$ ; Odds ratio (OR) : 1.69 %95 CI:0.94-3.04). (Table 2).

The IL-1 $\beta$  Positive cases had an increased plaque index, bleeding index, pocket deepness and serum IL-1 $\beta$  levels, but none of these values were statistically significant ( $p>0.05$ ) (Table 3).

Implant losses were more frequent in C allele carriers than in T allele carriers, but this was not statistically significant ( $p>0.05$ ) (Table 4).

It was also found that plaque index, bleeding index and pocket deepness increased in the case of implant loss, but this was also not significant ( $p>0.05$ ).

The IL-1 levels were not significantly different in the patient or control groups ( $p:0.858$ ) (Table 5).

In the patient group it was determined that the IL-1 levels ( $p:0.037$ ) and plaque indices ( $p:0.028$ ) were significantly higher in females than in males (Table 6).

## DISCUSSION

Pietruski et al. (22) found that IL-1 levels significantly increased one day after operation, but concluded that this was due to tissue damage as a result of implantation. We chose to take serum specimens on the same day of the operation and then 8 weeks after the operation to compare the IL-1 levels to eliminate the

**Table 4.** Implant loss due to IL-1 $\beta$ +3953 genotypes

	No Implant Loss (n=51)	Implant Loss (n=5)
IL-1 $\beta$ GENOTYPE		
CC	25 (49%)	2 (40%)
TT	4 (7.8%)	1 (20%)
TC	22 (43.1%)	2 (40%)
ALLELE		
C+	47 (92.2%)	4 (80%)
C-	4 (7.8%)	1 (20%)
T+	26 (51.0%)	3 (60%)
T-	25(49.0%)	2 (40%)

**Table 5.** IL-1 Levels in different genotypes and alleles of control and patient groups

IL genotypes	IL-1 levels (pg/mL)	
	Control Group	Patient Group
CC	0.43 $\pm$ 0.73	0.65 $\pm$ 0.72
TT	0.51 $\pm$ 1.12	0.780 $\pm$ 0.82
TC	0.32 $\pm$ 0.44	0.775 $\pm$ 1.12
C+	0.51 $\pm$ 1.12	0.714 $\pm$ 0.92
C-	0.37 $\pm$ 0.57	0.780 $\pm$ .82
T+	0.39 $\pm$ 0.73	0.77 $\pm$ 1.06
T-	0.438 $\pm$ 0 .73	0.65 $\pm$ 0.72

All values of the table were given as mean $\pm$ standart deviation (x $\pm$ SD)

**Table 6.** Gender differences of parameters in patient group

	Female (n:30)	Male (n:26)
IL1 $\beta$ level (pg/mL)	0.97 $\pm$ 1.09	0.45 $\pm$ 0.55
IL1 $\beta$ II level (pg/mL)	0.68 $\pm$ 1.19	1.00 $\pm$ 1.70
Plaque Index	45.43 $\pm$ 21.58	35.48 $\pm$ 8.31
Bleedig Index	3.76 $\pm$ 22.33	30.28 $\pm$ 13.36
Pocket Deepness (mm)	1.88 $\pm$ 0.51	1.74 $\pm$ 0.37

All values of the table were given as mean+standart deviation (x $\pm$ SD)  
 \*IL-1 $\beta$  I level: IL-1 $\beta$  levels immediately before the operation  
 \*\*IL-1 $\beta$  II level: IL-1 $\beta$  levels 8 weeks after the operation

There was an incremental change in frequency of implant losses in C allele carriers, but not a statistically significant one (p>0.05). The CT genotype was more frequent in the control group (albeit non-significantly) and this result correlates with the results of Sakellari et al. (23).

Rogers et al. (24) determined no relationship between *IL-1* genotypes and implant loss. In another study, it was found that *IL-1* gene polymorphism increased the periimplant infection frequency (25). In our study, we were able to conclude that bleeding index, plaque index and pocket deepness increased and as a result of all those parameter changes, the risk of periodontitis and periimplant also increased.

In a previous study, it was found that the risk of dental loss was 2.7 times higher in *IL-1* positive cases than in *IL-1* negative cases (26). In one study, it was previously found that periodontal diseases were more frequent in *IL-1* positive people, and in the same study it was also demonstrated that the coincidence of *IL-1* positivity and smoking significantly increased the risk of implant loss (27-29). We also found that 11 of the 24 smoking patients were successfully cured by the implants even though they were *IL-1* positive; 3 of the 5 patients with implant losses were *IL-1* positive, but this was not a significant enough number to assess the relationship of *IL-1* positivity and smoking in total.

When we compared the bleeding index, plaque index and pocket deepness of the patients with (n=5) and without (n=51) implant losses, all of those parameters increased in the former group, but the number of implant losses was not enough for statistical significance. When we compared the gender differences of the parameters in the patient group, the *IL-1* levels 8 weeks after the operation (p:0.037) and plaque indices (p:0.028) were found to be significantly different.

Finally, supported by the previous studies, *IL-1* positive patients were found to have an increased incidence of perimplantitis and periodontitis; a risk assesment can be carried out before implant surgery to have more successful results.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Medical Ethics Committee of Istanbul University (Decision Date: 03/10/2006; Decision Number: 041895).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the subjects who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Supervision - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Data Collection and/or Processing - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Analysis and/or Interpretation - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Literature Search - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Writing - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Critical Reviews - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

post operation inflammation process, but we could not find any statistical difference between those results.

**Financial Disclosure:** This work was supported by the Research Fund of the İstanbul University (Project number: T-2/15122006).

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar tarihi: 03/10/2006; Karar numarası: 041895).

**Hasta Onamı:** Çalışmaya katılanlardan yazılı hasta onamı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Denetleme - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Analiz ve/veya Yorum - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Literatür Taraması - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Yazan - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.; Eleştirel İnceleme - F.D., U.G., A.E., M.Ü., E.S.İ., B.Ç., T.İ.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: T-2/15122006).

## REFERENCES

1. Mombelli A, Van Oosten MA, Schurch E, et al. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2: 145-51. [CrossRef]
2. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B. A 5-year longitudinal study of the clinical effectiveness of ITI solid-screw implants in the treatment of mandibular edentulism. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 7: 799-810.
3. Ferrigno N, Laureti M, Fanali S, et al. A long-term follow-up study of non-submerged ITI implants in the treatment of totally edentulous jaws. Part I: Ten-year life table analysis of a prospective multicenter study with 1286 implants. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13: 260-73. [CrossRef]
4. Lemmerman KJ, Lemmerman NE. Osseointegrated dental implants in private practice: a long-term case series study. *J Periodontol* 2005; 76: 310-9. [CrossRef]
5. Brägger U. Use of radiographs in evaluating success, stability and failure in implant dentistry. *Periodontol* 2000 1998; 17: 77-88. [CrossRef]
6. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, et al. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res* 1992; 3: 9-16. [CrossRef]
7. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, et al. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 721-64. [CrossRef]
8. Santamaria P, Gehrz RC, Bryan MK, et al. Involvement of class II MHC molecules in the LPS-induction of IL-1/TNF secretions by human monocytes. Quantitative differences at the polymorphic level. *J Immunol* 1989; 143: 913-22.
9. De Boever AL, De Boever JA. Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17: 8-17. [CrossRef]
10. Greenstein G, Hart TC. Clinical utility of a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis: a critical evaluation. *J Am Dent Assoc* 2002; 133: 452-9. [CrossRef]
11. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 1997; 70: 49-56. [CrossRef]
12. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1b (IL-1b) gene correlates with IL-1b secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 396-402. [CrossRef]
13. Spiekermann H, Jansen VK, Richter EJ. A 10-year follow-up study of IMZ and TPS implants in the edentulous mandible using bar-retained overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10: 231-43.
14. Branemark PI, Adell R, Albrektsson T, et al. Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials* 1983; 4: 25-8. [CrossRef]
15. Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansaker A-M, et al. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin. Oral Impl Res* 2006; 17: 380-5. [CrossRef]
16. Kao RT, Curtis DA, Richards DW, et al. Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10: 696-701.
17. Panagakos FS, Aboyoussef H, Dondero R, et al. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11: 794-9.
18. Dinarello CA. The biological properties of interleukin-1. *Eur Cytokine Network* 1994;5:517-531.
19. Gemmell E, Marshall RI and Seymour GJ: Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000 1997; 14: 112-43. [CrossRef]
20. Kornman KS, Crane A, Wang HY, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-7. [CrossRef]
21. Edwards RK, Ferguson RJ, Duff P. The Interleukin-1b +3953 Single Nucleotide Polymorphism: Cervical Protein Concentration and Preterm Delivery Risk American. *J Reprod Immunol* 2006; 55: 259-64. [CrossRef]
22. Pietruski JK, Pietruska MD, Stokowska W, et al. Serum levels of interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in patients treated with dental implants. *Rocz Akad Med Białymst* 2001; 46: 28-37.
23. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, et al. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 35-41. [CrossRef]
24. Rogers MA, Figliomeni L, Baluchova K, et al. Do interleukin-1 polymorphisms predict the development of periodontitis or the success of dental implants? *J Periodontol Res* 2002; 37: 37-41. [CrossRef]
25. Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, et al. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14: 10-17. [CrossRef]
26. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 1999; 70: 49-56. [CrossRef]
27. Kornman KS: Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 475S-83S. [CrossRef]
28. Tonetti MS. Risk factors for osseodisintegration. *Periodontol* 2000 1998; 17: 55-62. [CrossRef]
29. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *J Dent Res* 1997; 76: 1667-74. [CrossRef]

# Laboratory Features of Home Health Care Patients

## Evde Bakım Hastalarının Laboratuvar Özellikleri

Zeynep Karaali<sup>1</sup>, Beste Tacal Aslan<sup>2</sup>, Mehmet Burak Aktuğlu<sup>1</sup>, Macit Koldaş<sup>3</sup>, Elif Sinem İplik<sup>4</sup>, Bedia Çakmaköglü<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Haseki Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Basic Medical Sciences, Medical Biology and Genetics, School of Dentistry, University of Marmara, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Clinical Biochemistry, Haseki Training and Research Hospital İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Department of Pharmaceutical Microbiology, School of Pharmacy, İstanbul Yeni Yüzyıl University, İstanbul, Turkey

<sup>5</sup>Department of Molecular Medicine, Aziz Sançar Institute of Experimental Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Karaali Z, Tacal Aslan B, Aktuğlu MB, Koldaş M, İplik ES, Çakmaköglü B. Laboratory Features of Home Health Care Patients. Experimed 2019; 9(1): 16-22.

### ABSTRACT

**Objective:** The increasing need for home health care services is essential for the elderly population and also for people with disabilities, chronic illness, or terminal-phase disease in Turkey and around the world. The aim of this study was to statistically analyze the laboratory data of patients who were followed up by the Home Health Care Units of Haseki Training and Research Hospital.

**Materials and Methods:** The study population included 575 patients who registered for home health care services at İstanbul Haseki Training and Research Hospital between 2011 and 2013. The patients' database records were analyzed according to sex, age group, types of disease, and laboratory findings.

**Results:** Our results are consistent with the literature in that the patients aged 65 years or over and being followed up by a home care unit had high C-reactive protein but low albumin levels, and the prevalence of anemia was common among these patients ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The results of the study can be used to support the introduction by health policy makers and health professionals of home care as an alternative delivery system in the Turkish health sector.

**Keywords:** Home health care, age, geriatrics, disease

### ÖZ

**Amaç:** Evde sağlık hizmetleri, yaşlı popülasyonu engelli insanlar, kronik hastalığı olan insanlar terminal dönemdeki hastalardan dolayı Türkiye ve dünyada artış göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ev Sağlık Birimleri tarafından takip edilen hastaların laboratuvar verilerini istatistiksel olarak analiz etmektir.

**Yöntemler:** Çalışmaya, 2011-2013 yılları arasında İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi evde sağlık hizmetinden yararlanan 575 hasta dahil edilmiştir. Hastaların veri tabanı kayıtları cinsiyet, yaş grubu, hastalık tipleri ve laboratuvar bulgularına göre analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Elde ettiğimiz sonuçlara göre, literatürle uyumlu olarak, evde bakım ünitesinde izlenen 65 yaş ve üzeri hastaların yüksek C-reaktif proteinleri, ancak düşük albümin seviyelerine sahip oldukları ve anemi prevalansının bu hastalar arasında yaygın olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışma sonuçları, sağlık politikalarını düzenleyenler ve sağlık uzmanları tarafından Türk sağlık sektöründe alternatif bir sistem olarak, evde bakım ünitelerinin kullanılabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Evde sağlık bakım ünitesi, yaş, geriyatri, hastalık

### INTRODUCTION

The rising proportion of older people is one of the main reasons for the need of home care services but the increasing rate of disabilities and chronic illnesses has also increased the demand for home health care in all societies across the world (1).

Home health care is a formal, regulated, program of care that includes a number of therapeutic services such as nursing care; physical, occupational and speech-language therapy; and medical social services for promoting and restoring

health, while reducing the effects of disability and illness, delivered by a variety of health care professionals in the patient's home when care in the hospital is no longer required (2, 3). Treating patients with acute and chronic medical conditions in their homes is an increasingly common model for the delivery of health care in the developed world (4).

Home care services started in developed countries. Since the 1990s, home health care has been one of the fastest developing fields in health care in the United States of America and other Western countries (5). Home care services

**Corresponding Author/Sorumlu Yazar:** Zeynep Karaali **E-mail:** zeynepkaraali@hotmail.com

**Received Date/Geliş Tarihi:** 12.02.2019 **Accepted Date/Kabul Tarihi:** 18.03.2019



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

were first defined in Public Health Law No. 1593. They were further elaborated in the Socialization of Medical Services Law, No. 224, on January 5, 1961 (6). In Turkey, large cities such as Istanbul and Ankara are the main locations with home health services (5). Nonetheless, the families of elder people or patients are not adequately informed and hence do not benefit from home care services.

Maternal and child health are fields on which services usually focus. Some basic procedures such as blood pressure measurement, catheter care, administration of injections, medication reminders, oxygen therapy, nutritional evaluation, and other health and lifestyle information, and advice and support are applied during the visit, which are crucial for patients (7-9).

The diseases mostly seen in patients who require home health care include diabetes mellitus; heart disease, including congestive heart failure; malignant neoplasm; chronic obstructive pulmonary diseases; essential hypertension; cerebrovascular disease; ischemic heart disease; cerebrovascular disease; major depressive illness; chronic non-contagious illnesses such as cancer; and contagious diseases such as tuberculosis. People with a physical disability or injury; newborns aged 0 to 1 month who require phototherapy treatment; people with mental disorders; and those with addictions also profit from home care services (10).

Home care services have many advantages such as improving quality of life, providing independence at home, improving recovery desire and morale, and decreasing exhaustion. Accordingly, these services are preferred by individuals and governments because of these advantages and also the potential for cost savings (11, 12).

Sex (%) (F/M)	69.4/30.6
Hypertension (%) (Yes/ No)	69.6/30.4
Diabetes Mellitus (%) (Yes/ No)	69.6/30.4
Heart Failure (%) (Yes/ No)	94.4/5.6
Ischemic Heart Disease (%) (Yes/ No)	97.7/2.3
Chronic Renal Failure (%) (Yes/ No)	99.8/0.2
Alzheimer (%) (Yes/ No)	85.4/14.6
Cerebrovascular accident (%) (Yes/ No)	66.1/33.9
Epilepsy (%) (Yes/ No)	97.2/2.8
Parkinson's Disease (%) (Yes/ No)	98.4/1.6
Malignancy (%) (Yes/ No)	95/5
Trauma (%) (Yes/ No)	96.7/3.3
Other (%) (Yes/ No)	90.3/9.7

## MATERIALS AND METHODS

In total, 575 patients who registered for home care between April 1<sup>st</sup>, 2011, and December 31<sup>st</sup>, 2013, from the Home Health Care Units of Haseki Training and Research Hospital were enrolled in the study. We retrospectively analyzed the patients' data from the hospital database, including their sociodemographic data. The study was approved by the Ethics Committee of Haseki Training and Research Hospital.

Statistical Package for the Social Sciences software version 11.0 was used for statistical analysis (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). The Chi-square test was used to assess differences of frequency between the two groups. The intergroup demographic data was compared using Student's t-test.

## RESULTS

The distribution of the diseases according to etiology is shown in Table 1. It was shown that women were higher than man due to the general distribution of sex numbers that included the study. In addition to this, on analyzing the distribution of disease data; chronic kidney disease, ischemic heart disease, Parkinson's disease, epilepsy, and malignancy were most commonly seen (Table 1).

The mean blood analysis results for all patients are shown in Table 2. According to reference intervals in patient population, the CRP value in particular was found in high levels, whereas albumin value was observed at low levels (Table 2).

Mean blood analysis results by age 65 years are shown in Table 3. Compared with the patient group, urea, creatinine, and uric acid values were significantly increased in the group aged over 65 years. In addition, ALT, albumin, total iron binding capacity, Hct, and hemoglobin were significantly decreased in the group aged over 65 years than in the younger group (Table 3).

Frequency distribution of disease according to ages is shown in Table 4. We also found that in group aged over 65 years, the frequency of hypertension and Alzheimer's was significantly increased. The frequency of cerebrovascular incidence, epilepsy, and malignancy were found significantly decreased (Table 4).

## DISCUSSION

Home care health or supportive care is provided in the patient's home by healthcare professionals. A number of countries have invested in health services to provide care at home for patients to increase the proportion of the elderly population, which is those aged 65 years and over. The description of Home Care Services in Turkey was stated as the "Delivering of Home Care Services Regulation" published at the Official Government Gazette Number 25751, March 10<sup>th</sup> 2005 (13).

The demand for formal home care services has expanded due to many factors. These factors include migration of children from rural areas to urban areas, the increase in the number of women in employment, and social and economic deprivation (14).



**Table 2.** Mean Blood Analysis Results for All Patients

	Mean±SD
Glucose (Glc) (mg/dL)	112.07±50.17
Urea (mg/dL)	52.895±36.91
Creatinine (Cr)(mg/dL)	0.9269±0.7
Uric acid (mg/dL)	5.5574±2.36
Aspartate aminotransferase (AST) (U/L)	24.3052±23.68
Alanine aminotransferase (ALT) (U/L)	16.2615±13.86
Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT) (U/L)	54.7022±93.63
Lactate dehydrogenase (LDH) (U/L)	277.3667±305.81
Alkaline phosphatase (ALP)(U/L)	105.5683±67.41
Bilirubin	0.5738±0.336
Albumin (g/dL)	3.4291±0.48
Total Protein (g/dL)	6.6263±0.68
C-reactive protein (CRP) (mg/L)	11.5974±28.2
Sodium (Na)(mEq/L)	136.01±4.6
Potassium (K)(mmol/l)	4.48±0.56
Calcium (Ca)	9.07±0.66
Cholesterol (mg/dL)	183.85±44.11
Triglyceride (Tg)(mg/dL)	128.8±58.6
HDL(mg/dL)	40.64±10.59
LDL(mg/dL)	117.56±36.59
Iron (µg/dL)	51.47±26.66
Total iron binding capacity (µg/dL)	262.16±76.52
HbA1C	6.37±1.64
Ferritin (ng/mL)	126.67±179.23
Folic acid (ng/mL)	6.27±4.29
B12 vitamin (pg/mL)	455.02±380.41
TSH (mIU/L)	2.7±6.43
FT3 (ng/dL)	2.61±1.05
FT4 (ng/dL)	1.01±0.44
HCT %	35.17±5.23
HGB (g/dL)	11.44±1.79
MCH (pg)	28.46±3.099
MCHC(g/dL)	32.53±1.23
MCV (fL)	87.39±8.13
PLT (10 <sup>3</sup> µL)	262.57±102.88
RBC (10 <sup>6</sup> µL)	4.04±0.6
RDW %	15.66±2.47
WBC (10 <sup>3</sup> µL)	7.77±4.74

Scientific and technological advances in medicine have provided a rise in average life expectancy. In Turkey, according to Turkish Statistical Institute (TSI) reports, while the proportion of children and young in the total population decreases, the proportion of elderly in the total population increases.

If the current trends of demographic indicators persist, the population of Turkey will be among the countries that have a “too old” population. The proportion of population that was elderly was 8% in 2014, and it is expected that this will rise further to 10.2% in 2023, 20.8% in 2050, and will reach 27.7% in 2075 according to the population project. According to Elderly Statistics reports of the TSI, the three countries that had the greatest elderly population in 2012 were Italy with 21%, Germany with 20.7%, and Greece with 19.9%, in United Nations Economic Commission for Europe (UNECE) countries. Turkey was 46<sup>th</sup> on a list of UNECE countries in terms of elderly population proportions (15).

However, Turkey still has a young population compared with most other European countries, although the proportion of the population comprising older people is expected to increase in future years. This will necessitate a development in the perception of health care services. Current services are inadequate to meet the needs of the elder population. The government and other institutions in Turkey need to be ready to meet these increasing needs and enhance the quality of existing services in order to improve the living conditions of older people (16).

It must be also observed and analyzed how other developed countries have managed this situation. The United Kingdom is one of the countries that has made efforts to improve care of older people.

Previous studies include one published by Mergen et al. (11) who reported the legal and scientific point reached in home health care in Turkey; the authors observed that there were more than 3000 people for each family physician. They suggested that quality of home care service could be ameliorated with fewer patients per physician. In addition, results obtained by Akdemir et al. (17) showed the needs for home care organization and to form models of efficient home health services. Leff et al. (12) (2005) strongly proved that fewer complications occurred in patients who had hospital-at-home therapy than in patients who received hospital treatment. Furthermore, it was determined in Kim’s research that patients with many medical complications and chronic diseases were likely to use home care (18).

One of the home care studies in 2011 showed that patients who received home care services had the two most common diseases, cerebrovascular disease and Alzheimer’s. Presence of immobility-related complications such as depression, falls, and pain fluctuate, pressure sores and contractures for long phases after stroke were also documented by Sackley et al. (19).

This study aimed to statistically analyze the laboratory data of 575 patients who were followed up by the Home Health Care

**Table 3.** Mean Blood Analysis Results by Age 65 years

Blood Analysis	AGE	MEAN	p
GLU (mg/dL)	<64	109.04±54.81	0.608
	≥65	112.47±49.56	
Urea (mg/dL)	<64	34.39±22.46	<0.001
	≥65	55.43±37.78	
Cr (mg/dL)	<64	0.61±0.43	<0.001
	≥65	0.96±0.72	
Uric acid (mg/dL)	<64	4.68±1.79	0.004
	≥65	5.69±2.41	
AST (U/L)	<64	26.98±19.81	0.327
	≥65	23.94±24.15	
ALT (U/L)	<64	23.13±15.68	<0.001
	≥65	15.33±13.34	
GGT (U/L)	<64	87.46±117.39	0.107
	≥65	46.88±85.83	
LDH (U/L)	<64	438.52±652.26	0.265
	≥65	242.33±139.93	
ALP (U/L)	<64	123.95±89.70	0.205
	≥65	101.71±61.72	
Bilirubin	<64	0.52±0.29	0.340
	≥65	0.57±0.34	
ALB (g/dL)	<64	3.74±0.49	<0.001
	≥65	3.39±0.46	
TPR (g/dL)	<64	6.76±0.61	0.119
	≥65	6.60±0.69	
CRP (mg/L)	<64	21.73±48.63	0.098
	≥65	10.04±23.31	
NA (mEq/L)	<64	137.77±3.80	0.668
	≥65	138.04±4.69	
K (mmol/L)	<64	4.45±0.56	0.611
	≥65	4.48±0.56	
CA	<64	9.24±0.59	0.058
	≥65	9.05±0.67	
Cholesterol (mg/dL)	<64	187.62±42.86	0.510
	≥65	183.38±44.29	
Tg (mg/dL)	<64	132.72±60.43	0.598
	≥65	128.29±58.42	
HDL (mg/dL)	<64	41.13±12.14	0.718
	≥65		

	≥65	40.58±10.40	
LDL (mg/dL)	<64	120.17±35.74	0.582
	≥65	117.24±36.72	
Iron (µg/dL)	<64	54.80±34.45	0.452
	≥65	50.96±25.27	
Total iron binding capacity (µg/dL)	<64	301.44±78.79	<0.001
	≥65	256.06±74.45	
HbA1C	<64	6.28±1.33	0.119
	≥65	6.79±1.68	
FER (ng/mL)	<64	125.39±257.33	0.961
	≥65	126.85±165.99	
FOL(ng/mL)	<64	7.26±5.25	0.390
	≥65	5.98±4.00	
B12 (pg/mL)	<64	441.93±332.57	0.843
	≥65	456.96±387.72	
TSH (mIU/L)	<64	6.45±14.91	0.099
	≥65	2.10±3.31	
FT3 (ng/dL )	<64	3.25±2.12	0.093
	≥65	2.47±0.49	
FT4 (ng/dL )	<64	1.03±0.88	0.886
	≥65	1.01±0.31	
HCT %	<64	36.64±5.94	0.014
	≥65	34.96±5.09	
HGB (g/dL )	<64	11.88±2.02	0.033
	≥65	11.38±1.75	
MCH (pg)	<64	27.60±3.59	0.036
	≥65	28.58±3.00	
MCHC (g/dL )	<64	32.43±1.39	0.493
	≥65	32.54±1.21	
MCV (fL )	<64	84.99±9.34	0.025
	≥65	87.74±7.88	
PLT (10 <sup>3</sup> µL)	<64	285.58±120.08	0.050
	≥65	259.24±99.86	
RBC (10 <sup>6</sup> µL )	<64	4.33±0.69	<0.001
	≥65	4.00±0.58	
RDW%	<64	16.20±3.12	0.129
	≥65	15.59±2.36	
WBC (10 <sup>3</sup> µL )	<64	8.08±2.96	0.572
	≥65	7.73±4.95	

**Table 4.** Distribution of disease frequency by age 65

(%)( No /Yes)	Age < 65 years	Age ≥ 65 years	p	Chi-square test (χ <sup>2</sup> )
Hypertension (HT)	87.1/12.9	67.1/32.9	0.001	11.63
Diabetes Mellitus (DM)	78.6/21.4	68.3/31.7	0.081	3.039
Heart Failure	94.3/5.7	94.5/5.5	0.954	0.003
Ischemic Heart Disease	98.6/1.4	97.6/2.4	0.617	0.250
Chronic Renal Failure	100/0	99.8/0.2	0.709	0.139
Alzheimer’s Disease	98.6/1.4	83.6/16.4	0.001	11.099
Cerebrovascular accident	54.3/45.7	67.7/32.3	0.026	4.954
Epilepsy	92.9/7.1	97.8/2.2	0.018	5.601
Parkinson’s Disease	100/0	98.2/1.6	ns	
Malignancy	87.1/12.9	96/4	0.001	10.161

Units of Haseki Training and Research Hospital between 2011 and 2013. Our study population mainly comprised elderly patients. The distribution of the diseases according to etiology and mean blood analysis results for all patients are shown in Tables 1 and 2.

We analyzed the laboratory results of 575 patients who were treated by the home care unit and underlined factors that may influence mortality. When factors with the potential to affect mortality of elderly patients were evaluated, the presence of low body mass index, low diastolic pressure, and low cholesterol have been defined in the literature (20).

Ponzetto et al. (21) examined factors that potentially had an impact on mortality in 987 inpatients aged over 70 years and reported that hypoalbuminemia, elevated creatinine, and fibrinogen values had a significant effect on mortality (21). Similarly, Silva et al. (22) included 856 patients aged over 60 years in their study and found hypoalbuminemia and increased creatinine levels were associated with mortality. In this study, the mean albumin level was 3.74±0.49 in patients aged less than 65 years and 3.39±0.46 in patients aged 65 years and over (p<0.001) (Table 3).

The incidence of chronic renal failure (CRF) is more common among the elderly. Some chronic diseases that are frequently observed in elderly patients such as diabetes mellitus, hypertension, urinary obstructions, prostate hypertrophy or cancer-related hydronephrosis, and arterial obstructions resulting from atherosclerosis cause or increase the tendency for CRF. Long-term use of non-steroid anti-inflammatory drugs and some other analgesics may lead to CRF through chronic interstitial nephritis and papillary necrosis. It has been found in studies conducted on patients aged over 65 years that blood creatinine levels exceed the normal ranges in 17% of men and 14.4% of women (23). In our study, urea and creatinine levels were 52.89±36.91 mg/dL and 0.92±0.7 mg/dL, respectively,

for all patient groups. However, it was 55.43±37.78 mg/dL and 0.96±0.72 mg/dL, respectively, for patients aged over 65 years and the results were significantly different as compared with those aged under 65 years (p<0.001) (Table 3).

The incidence of electrolyte imbalance in those aged over 55 years has been reported as 15% (24). Accompanying diabetes mellitus, administered diuretics, and the amount of fluid intake are the most important factors that trigger such imbalance. In our study, we did not observe statistically significant data regarding electrolyte imbalance.

Fontana et al. (25) reported in their study that investigated 594 hospitalized elderly patients that reduced levels of T3, CRP, erythrocyte sedimentation, leukocyte, iron, albumin, and low total cholesterol were mortality markers. In the study carried out by Ayaz et al. (26) in Turkey, the laboratory findings of 1012 patients who were aged over 65 years of age and admitted to the internal medicine clinic for non-malignancy reasons were retrospectively analyzed; iron, total iron binding capacity, albumin, calcium, total cholesterol, and LDL and HDL levels were found significantly decreased in patients who died. On the other hand, erythrocyte sedimentation rate, urea, uric acid, creatinine, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), sodium, triglycerides, and CRP levels were significantly high in these patients. In the present study, the CRP level was found as 11.59±28.2 mg/L, which is higher than the normal limits, in the total patient group. However, no statistically significant difference was detected when the patients aged more than 65 years were compared with those aged less than 65 years (p= 0.098).

Hyperlipidemia is a serious health problem, independent of age. Large epidemiologic studies have indicated that cardiovascular events significantly increase with age, both in men and women by age. In elderly patients, coronary heart disease is the major cause of morbidity and mortality. More than 80% of

deaths resulting from coronary heart diseases occur in people aged over 65 years (27). The total cholesterol level was found over 240 mg/dL in 25% of men and 42% of women in the  $\geq 65$  years age group (28). The total cholesterol, HDL, LDL, and triglyceride levels were found  $183.85 \pm 44.11$  mg/dL,  $40.64 \pm 10.59$  mg/dL,  $117.56 \pm 36.59$  mg/dL, and  $128.8 \pm 58.6$  mg/dL, respectively, and there was no significant difference between patients aged  $\geq 65$  and  $< 65$  years (Table 3).

After the third decade, fasting plasma glucose rises 1-2 mg/dL per decade, and postprandial plasma glucose increases 15 mg/dL per decade (29). The incidence of diabetes mellitus between 30 and 50 years of age ranges from 3% to 7%, this rate is 20% in those aged between 65 and 70 years, and 40% in patients aged  $\geq 80$  years (30). None of the currently available diabetes diagnosis guides separately define glycemic criteria in elderly people. Fasting plasma glucose is the best scanning test for elderly patients with diabetes (31). In our study, the fasting plasma glucose was measured as  $109.04 \pm 54.81$  in patients aged under 65 years and  $112.47 \pm 49.56$  in patients aged 65 years and over; however, this difference was not statistically significant ( $p = 0.608$ ).

The free T3, free T4 TSH, and total T3 and T4 levels do not typically change in the normal aging process. Epidemiologic studies have indicated that the frequency of hypothyroidism elevates with age. A study performed in Colorado reported the prevalence of hypothyroidism as 21% in women and 16% in men aged  $\geq 74$  years (32). Contrary to data in the literature, we obtained more elevated TSH values ( $6.45 \pm 14.91$  mIU/L) in the under 65 years group, and no statistically significant difference was detected between the groups ( $\geq 65$  years;  $2.10 \pm 3.31$  mIU/L) ( $p = 0.099$ ).

Anemia is one of the major problems frequently observed in old age. The incidence of anemia rises with age and its presence is considered as an indicator of poor health (33). Hemoglobin level is affected by changes in the absorption of iron and vitamin B12, impaired erythrocyte production, blood loss, increased red blood cell destruction, or the combination of these conditions.

Changes related to hematocrit may reflect fluid intake and / or nutritional status in the elderly (34). Chernetsky et al. (35) found the anemia rate as 31.4% in the elderly in a geriatrics clinic in Israel and suggested that the most common cause of anemia was the anemia of chronic disease. Sahadevan et al. (36) retrospectively analyzed the data of 151 elderly patients who presented to the emergency service of the geriatrics department. The authors demonstrated that 1/3 of the patients had anemia; the prevalence of anemia was 25% in the group aged 65-74 years, and was 42.9% in the group aged 75 years and over. Smieja et al. (37) identified that 36% of 183 elderly patients who were admitted to their training clinic were anemic, in their retrospective analysis. Guralnik et al. (38) argued that in the U.S.S, 11% of women and 10.2% of men over the age of 65 years had anemia, and Choi et al. (39) reported the anemia prevalence to be 13.6% (14.7% in women, 9.9% in men)

in healthy Koreans aged over 60 years. Additionally, the prevalence of anemia in the elderly in Italy was reported by Inelmann et al. (40) as 9.4% in men and 8.8% in women. The results of this study are consistent with the literature; the prevalence of anemia is statistically significantly high in the group aged 65 years and over. RBCs were also statistically significantly higher ( $4.00 \pm 0.58 \cdot 10^6 \mu\text{L}$ ;  $p < 0.001$ ).

The results of the present study comply with the literature in that patients aged 65 years or over being treated by the home care unit had high CRP but low albumin levels, and the prevalence of anemia was high among these patients. Although there were small differences according to normal ranges in other laboratory results, these differences were not significantly significant. These results show the favorable impact of home care on morbidity and mortality during follow-up and treatment of patients. We also found in the group aged over 65 years and over that the frequency of hypertension and Alzheimer's were significantly increased. The incidence of cerebrovascular disease, epilepsy, and malignancy were found significantly decreased (Table 4).

In conclusion, research considering home healthcare-specific issues carry great importance in Turkey by enlightening the health sector as to how it can improve the home care system. The number of studies is few and many questions remain. The lack of recent research in this field in Turkey underlines why more studies should be focused on this subject. The results obtained in this study supports the use of the home healthcare programs in more of the elderly population patients who spend time at home.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Haseki Training and Research Hospital.

**Informed Consent:** N/A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ., B.Ç.; Supervision – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ., B.Ç.; Materials – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Data Collection and/or Processing – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Analysis and/or Interpretation – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ., B.Ç.; Literature Search – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Writing – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Critical Reviews – Z.K., B.Ç.

**Acknowledgment:** The authors would like to thank to Mr. David Chapman for English editing.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

---

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Uygulanabilir değil.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ., B.Ç.; Denetleme – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ., B.Ç.; Gereçler – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Analiz ve/veya Yorum – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ., B.Ç.; Literatür Taraması – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Yazan – Z.K., B.T., M.B.A., M.K., E.S.İ.; Eleştirel İnceleme – Z.K., B.Ç.

**Teşekkür:** Yazarlar İngilizce düzenlemelerinden dolayı David Chapman'a teşekkür etmektedir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmanın finansal destek almadığını bildirmişlerdir.

## REFERENCES

1. Tasdelen P, Ates M. The Needs of Home Care Patients and the Burdens of their Caregivers. *HEAD* 2012; 9: 22-9.
2. Montauk SL. Home Health Care. *Am Fam Physician* 1998; 58: 1608-14.
3. Murkofsky RL, Alston K. The past, present, and future of skilled home health agency care. *Clin Geriatr Med* 2009; 25: 1-17. [\[CrossRef\]](#)
4. Jones AL, Harris-Kojetin L, Valverde R. Characteristics and use of home health care by men and women aged 65 and over. *Natl Health Stat Report* 2012; 52: 1-7.
5. Kisa S. Turkish nurses' concerns about home health care in Turkey. *Aust J Adv Nurs* 2008; 25: 97-106.
6. Turkish Prime Ministry. Socialization of Medical Services, No. 224, January 5, 1961. <http://www.mevzuat.adalet.gov.tr/html/1047.html>. Accessed October 11, 2011.
7. Cho S. Older people's willingness to use home care nursing services. *J Adv Nurs* 2005; 51: 166-73. [\[CrossRef\]](#)
8. Hoyer R, Sparatt J, Kolf J. Home health care: a physician's perspective. In: J. Sparatt, R. Hawley and R. Hoyer (eds) *Home health care: principles and practices*. GR/St Lucie Pres Std: Florida, USA, 1997; 1-17.
9. Freeman S, Chambers K. Home health care: clinical pathways and quality integration. *J Nurs Manag* 1997; 28: 45-8.
10. Caffery C, Sengupta M, Moss A, Harris-Kojetin L, Valverde R. Home health care and discharged hospice care patients: United States, 2000 and 2007. *Natl Health Stat Rep* 2011; 1-27.
11. Mergen H, Unluoglu I, Elcioglu O. Contemporary Home Care Service and Family Medicine in Turkey. *Home Health Care Manag Pract* 2013; 25: 104-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Leff B, Burton L, Mader SL, Naughton B, Burl J, Inouye SK, et al. Hospital at home: feasibility and outcomes of a program to provide hospital-level care at home for acutely ill older patients. *Ann Intern Med* 2005; 143: 798-808. [\[CrossRef\]](#)
13. Soylemez Z. Elderly Care and Elderly Structures in Turkey. *Wuppertal: First Transnational Conference*. 2006.
14. Turkish Statistical Institute-Elderly statistics 2014.
15. Saka O, Varol N. Institutional and community care for older people in Turkey. *Eurohealth* 2007; 13: 20-2.
16. Kim EY, Cho E, June KJ. Factors influencing use of home care and nursing homes. *J Adv Nurs* 2006; 54: 511-7. [\[CrossRef\]](#)
17. Sackley C, Brittle N, Patel S, Ellins J, Scott M, Wright C, et al. The prevalence of joint contractures, pressure sores, painful shoulder, other pain, falls and depression in the year after a severely disabling stroke. *Stroke* 2008; 39: 3329-34. [\[CrossRef\]](#)
18. Vischer UM, Safar ME, Safar H, Iaria P, Dudal KL, Henry O, et al. Cardiometabolic determinants of mortality in a geriatric population: is there a "reverse metabolic syndrome"? *Diabetes Metab* 2009; 35: 108-14. [\[CrossRef\]](#)
19. Ponzetto M, Maero B, Maina P, Rosato R, Ciccone G, Merletti F, et al. Risk factors for early and late mortality in hospitalized older patients: the continuing importance of functional status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 1049-54. [\[CrossRef\]](#)
20. Silva A, Jerussalmy CS, Farfel JM, Curiati JAE, Jacob-Filho JAE. Predictors of in-hospital mortality among older patients. *Clinics*. 2009; 64: 613-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Garg AX, Papaianou A, Ferko N, Campbell G, Clarke J, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long term care. *Kidney Int* 2004; 65: 649-53. [\[CrossRef\]](#)
22. Funk GC, Lindner G, Druml P, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010; 36: 304-11. [\[CrossRef\]](#)
23. Fontana L, Addante F, Copetti M, Paroni G, Fontana A, Sancarlo D, et al. Identification of a metabolic signature for multidimensional impairment and mortality risk in hospitalized older patients. *Aging Cell* 2013; 12: 459-66. [\[CrossRef\]](#)
24. Ayaz T, Sahin SB, Sahin OZ, Bilir O, Rakıcı H. Factors Affecting Mortality in Elderly Patients Hospitalized for Nonmalignant Reasons. *J Aging Res* 2014; 2014: 584315. [\[CrossRef\]](#)
25. Grundy SM, Cleeman JI, Rifkind BM, Kuller LH. Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1670-8. [\[CrossRef\]](#)
26. National Lipid Education Council. Treating dyslipidemia in the elderly: Are we doing enough? *Lipid Management Newsletter* 1999; 4: 1.
27. Samos LF, Roos BA. Diabetes Mellitus in older persons. *Med Clin N Am* 1998; 82: 791-803. [\[CrossRef\]](#)
28. Harris MJ. Epidemiology of diabetes mellitus among elderly in the US. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 703-19. [\[CrossRef\]](#)
29. Morrow LA, Halter JB. Treatment of the elderly with diabetes. In: KAHN CR, Weir GC. Eds. *Joslin's diabetes mellitus*. Waverly Int 1996; 552-9.
30. Parker CR, Blackwell PJ, Pairburn KJ, Roskin DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4482-9. [\[CrossRef\]](#)
31. Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1565-72.
32. Fischbach FT. *A manual of laboratory and diagnostic tests* (7th ed). Philadelphia: Lippincott. 2004.
33. Chernetsky A, Sofer O, Rafael C, Ben-Israel J. Prevalence and etiology of anemia in an institutionalized geriatric population. *Harefuah* 2002; 141: 591-4.
34. Sahadevan S, Choo PW, Jayaratnam FJ. Anemia in the hospitalized elderly. *Singapore Med J* 1995; 36: 375-8.
35. Smieja MJ, Cook DJ, Hunt DL, Ali MA, Guyatt GH. Recognizing and investigating iron-deficiency anemia in hospitalized elderly people. *CMAJ* 1996; 155: 691-6.
36. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci I, Klein HG, Woodman RC, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104: 2263-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Choi CW, Lee J, Park KH, Yoon SY, Choi IK, Oh SC, et al. Prevalence and characteristics of anemia in the elderly. *Cross-Sectional Study of Three Urban Korean Population Samples*. *Am J Hematol* 2004; 77: 26-30. [\[CrossRef\]](#)
38. Inelmen EM, D'Alessio M, Gatto MR, Baggio MB, Jimenez G, Bizzotto MG, et al. Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people living at home: some results of an Italian multicentric study. *Aging* 1994; 6: 81-9.

# CD247 Genine Ait rs858554 ve rs704848 Polimorfizmlerinin İmmün Trombositopeni Hastalığı ile İlişkisi

The association of CD247 Gene rs858554 and rs704848 Polymorphisms with Immune Thrombocytopenia Disease

İbrahim Kutlubay<sup>1</sup> , Elif Gülsüm Ümit<sup>2</sup> , Jülide Tozkır<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Trakya University School of Medicine, Edirne, Turkey

<sup>2</sup>Department of Hematology, Trakya University School of Medicine, Edirne, Turkey

<sup>3</sup>Health Services Vocational College, Trakya University, Edirne, Turkey

**Cite this article as:** Kutlubay İ, Ümit EG, Tozkır J. The association of CD247 gene rs858554 and rs704848 polymorphisms with Immune Thrombocytopenia Disease. Experimed 2019; 9(1): 23-7.

## ÖZ

**Amaç:** İmmün trombositopeni (İTP), edinsel olarak trombositlere karşı gelişen otoantikörler ve trombopoezde bozulmalar nedeniyle trombositlerin yıkımı ya da yapım kusuru sonucu trombositopeni gelişimi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. İTP’de görülen otoantikörler genellikle IgG tipinde oluşmaktadır. Bu antikörlerin oluşumu için spesifik T hücre klonlarının anormal etkinliği söz konusudur. Bu çalışmada T hücrenin aktivasyonu için sinyal iletimi yapan CD3 zeta zinciri (CD247) molekülüne ait rs858554 ve rs704848 polimorfizmleri ile immün trombositopeni (İTP) hastalığının ilişkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada İTP’li grupta 35 kadın, 20 erkek verici olmak üzere 55, sağlıklı kontrol grubunda ise 31 kadın, 22 erkek olmak üzere toplam 53 kişi bulunmaktadır. Polimorfik varyantları belirlemek için *TaqMan Probe Real-Time PCR* yöntemi kullanılmıştır.

**Bulgular:** İTP’li hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında rs858554 ve rs704848 polimorfizmleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlar cinsiyet dağılımına ve polimorfizmlerin haplotipik dizimlerine göre değerlendirilmiştir. Gruplar arasında fark bulunmamıştır. İTP’li hastalar için klinik veriler açısından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark belirlenmemiştir.

**Sonuç:** Elde edilen bulgular ve hastaların klinik seyrine dair Hematoloji kliniğinden alınan veriler doğrultusunda rs858554 ve rs704848 polimorfizmlerinin ilgili popülasyon için İTP hastalığının patogenezi ile doğrudan ilişkili olmadığı tespit edilmiştir.

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: 2017/05

**Anahtar Kelimeler:** İTP, otoimmünite, immün sistem, trombosit, CD247, polimorfizm

## ABSTRACT

**Objective:** Immune Thrombocytopenia (ITP) is a disease characterized by the development of thrombocytopenia as a result of platelet destruction due to autoantibodies which is against to platelets. There is the abnormal T cell response that stimulates the proliferation and differentiation of autoreactive B cells. The first signal is transmitted with the CD3 zeta chain (CD247) molecule to the T cell for activation. In this study, the association of immune thrombocytopenia (ITP) disease with rs858554 and rs704848 polymorphisms of CD3 zeta chain (CD247) gene, have been investigated.

**Materials and Methods:** The study was performed with the blood samples taken from 108 donors in the ITP and healthy control group. The patients with ITP who were followed in Trakya University Medical Faculty Hematology Clinic were included to the study. The patients and healthy controls were informed about the study and signed informed consent form approved by the local ethics committee. The ITP group were including 35 females, 20 males (55 in total) and in the healthy control group there were 31 females, 22 males (53 in total). The allelic variants of rs858554 and rs704848 were determined with “TaqMan Probe Real-Time PCR”, the analyses were performed with using “AB Applied Biosystems (SerialNumber: 2720010807)” via VIC/FAM dyes. The results were statistically evaluated with chi square test.

**Results:** According to the results of the study, no significant difference was found in the rs858554 and rs704848 polymorphisms between the ITP group and the healthy control group. Gender distribution and haplotypic situational analysis, and the clinical finding for the ITP patients there were no association with allelic and genotypic variants of polymorphisms.

**Conclusion:** According to the findings that the rs858554 and rs704848 polymorphisms did not directly contribute to the clinical course of ITP disease for the investigated population in this study.

This work was supported by Research Fund of the Trakya University. Project Number:2017/05

**Keywords:** ITP, autoimmunity, immune system, platelet, CD247, polymorphism

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Jülide Tozkır **E-mail:** julideduymaz@trakya.edu.tr

**Geliş Tarihi/Received Date:** 27.03.2019 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 09.04.2019



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## GİRİŞ

İmmün trombositopeni (İTP), edinsel olarak trombositlere karşı gelişen otoantikörler ve trombopoezde bozulmalar nedeniyle, trombositlerin yıkımı ya da yapım kusuru sonucu trombositopeni gelişimi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın en sık görülen belirtileri cilt altı kanamalar, peteşi, purpura ve ekimozlardır. Hayatı tehdit edici kanamalar (merkezi sinir sistemi kanamaları, gastrointestinal sistem kanamaları gibi) sıklığı yüksek olmamakla birlikte görülebilmektedir. Kanama riski, trombosit sayısı ile ilişkili olmakla birlikte çok düşük trombosit sayılarında dahi hayatı tehdit edici kanamalar sık olarak beklenmemektedir ve trombosit sayısı  $30.000/mm^3$  altına inmedikçe tedavi önerilmemektedir. Hastalık için primer İTP, sekonder İTP ve ilaç ilişkili İTP tanımlamaları yapılmaktadır. Otoimmün mekanizmalar ile trombosit yıkımının görüldüğü tabloya primer İTP; HIV enfeksiyonu, hepatit C, sistemik lupus eritematozus (SLE), kronik lenfositik lösemi gibi bir başka hastalık seyrinde görülen trombositopenilere sekonder İTP ve ilaçlar ile ilişkilendirilen trombositopenilere de ilaç ilişkili İTP denilmektedir (1-5).

Hastalığın tanısı hasta öyküsü, kan sayımı testleri, fizik muayene bulguları ve periferik yayma incelenmesi ile konulabilmektedir. Kesin tanı konulabilmesi için diğer trombositopeni yapan hastalıkların (dalağı büyüten hastalıklar, kemik iliğinin kanserleri, hepatitler ve benzeri) dışlanması gerekmektedir. Bu sebeple bazı biyokimyasal testler, kemik iliği aspirasyon biyopsisi ve batın ultrasonografisi gerekebilir. Şüpheli kişilerde viral enfeksiyonlar açısından gerekli kan testleri yapılabilir. Başka bir hastalık bulunamayan bir kişide kanda trombositler düşük iken, kemik iliğinde anormal hücreler görülmemesi ve megakaryositlerin sayıca yeterli ya da artmış bulunması ile İTP tanısı konmaktadır. Ön tanı konulurken trombositlere karşı gelişen antikörlerin araştırılması, test metotlarının çok güvenilir olmaması ve duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle önerilmemekte ve uygulama da çok fazla tercih edilmemektedir (4, 5, 7).

Hastalığın tedavisinde öncelikli amaç immün sistemin baskılanması ve trombositlere karşı otoantikör gelişiminin engellenmesidir. Bu amaçla kortikosteroid ilaçlar (kortizon), intravenöz immünglobulin, Anti-D, rituksimab (anti-CD20 monoklonal antikoru) ve hayatı tehdit eden kanama durumunda trombosit süspanسیونları tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Kortikosteroidlere dirençli (yanıtsız) hastalarda trombopoetin agonisti olan eltrombopag ve romiplostim gibi bileşikler, İTP patogenezindeki immün yolu hedeflemeksizin sadece trombosit yapımını uyarak sayısal bir artışa yol açmaktadır (1, 2).

İmmün trombositopeni hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Trombositler bağışıklık sistemi tarafından bilinmeyen bir nedenle yabancı olarak kabul edilmekte ve trombositlere özgü üretilen antikörler trombositler üzerine bağlanmaktadır. Bu reaksiyon sonrası antikör aracılı reaksiyonlar nedeniyle trombositler parçalanmakta ve hızla sayıları düşmektedir (3). Otoantikör gelişmesi sürecinde antijen sunan hücreler, yardımcı T hücreleri ve düzenleyici T hücreleri arasında karmaşık bir etkileşim ortaya çıkmakta, bu süreçler sonu-

cunda aktiflenen B hücre klonları plazma hücrelerine dönüşerek otoantikörleri üretmektedir. İTP'de görülen otoantikörler trombosit glikoprotein komplekslerine (GPIIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V ve IV) karşı genellikle IgG, nadiren de IgM tipinde oluşmaktadır. Periferik kanda dolaşan bu antikörler trombosit membranlarına bağlanmaktadır. Olguların yaklaşık %80'inde otoantikörler GPIIb-IIIa kompleksine karşı oluşmaktadır. Otoantikörler ile kaplı trombositler başta dalakta olmak üzere antijen sunan hücrelere Fc reseptörler aracılığı ile bağlanmaktadır. Trombositlerin yıkılması immün yanıtın şiddetlenmesine neden olmaktadır. Çünkü antijen sunan hücreler antijen işleme mekanizmaları sonucunda diğer trombosit antijenlerini sunarak farklı spesifik T hücrelerini aktive etmektedir. Bu spesifik T hücre klonları farklı otoantikörler üreten B hücre klonlarını tetiklemektedir. Böylece hastaların büyük bir kısmında spesifik bir hedef antijen ile başlayan immün reaksiyon, diğer trombosit antijenlerine karşı oluşan antikörlerle katlanarak devam etmektedir. Trombosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikör üretiminin artması sonucu hastada trombosit sayısı giderek düşmektedir (1, 3, 6-9).

İmmün trombositopeni hastalığının kronik doğası nedeni ile tedavi süreci uzun sürmektedir. Splenektomi günümüzde halen İTP tedavisinde ikinci basamakta birçok merkezde tercih edilen bir tedavi yöntemi olması nedeni ile popülerliğini korumaktadır. Ancak dalağın immün sistemdeki fonksiyonları bu tedavi ile kaybedilmekte ve böylece hastalar birçok enfeksiyona açık hale gelmektedir (8-10). Bu nedenle İTP hastalığının ortaya çıkış sebeplerinin ve genetik temellerinin ortaya çıkarılması tedavi sürecini de olumlu etkileyecektir. Hastalık otoimmün bir karakterde olduğu için hem T hücresi sinyal yollarındaki olumsuzlukların belirlenmesi, bu olumsuzlukların düzeltilmesi yönündeki tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından kıymetli veriler sağlamaktadır.

T hücrelerin antijenik yapıları tanıyabilmeleri için mutlaka hücre-hücre teması gerekmektedir. T hücreleri plazmada serbest dolaşan antijenleri tanıyamamaktadır. Antijen; antijen sunucu hücreler üzerindeki moleküller aracılığı ile lenfositlere sunulur. Antijen sunumuna aracılık eden moleküllere "insan lökosit antijenleri (human leukocyte antigen - HLA)" denir. T lenfositleri HLA üzerinde sunulan antijenleri T hücre reseptörü ile tanır. Bu tanıma immün reaksiyonun başlaması için ilk sinyali oluşturmaktadır. T hücre reseptörünün hücre içi uzantısı kısadır. Antijeni tanıma sonrası yeterli sinyal iletimini sağlayamaz. T hücre reseptörü ile birlikte bulunan CD3 molekülü sinyal iletiminden sorumludur. CD3 molekülü;  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$  olmak üzere üç zincirin heterodimer ve homodimer kombinasyonları ile oluşmuş bir komplekstir. T hücre reseptörü uygun antijeni tanıdığı anda özellikle CD3  $\zeta$  zincir aracılığı ile sinyal iletimi gerçekleşir. Zincir üzerindeki immün tirozin aktivasyon motifleri sinyal iletiminden sorumludur. İmmün yanıtın gelişmesi için başka sinyallere de ihtiyaç vardır. Ama antijen tanınması ile gerçekleşen bu ilk sinyal mutlaka gerekmektedir (11, 12).

CD3  $\zeta$  zincir CD247, CD3H, CD3Q, CD3Z, IMD25, T3Z ve TCRZ isimleri ile de adlandırılabilir. CD3  $\zeta$  zincir, diğer bir adıyla CD247 molekülünün geni 1q22-q25 lokusunda bulun-

maktadır ve 87.896 baz uzunluğundadır. Bu molekül T hücre reseptörü dışında başka reseptörlerde de sinyal iletimi işlevi görmektedir (13).

T hücrelerinin immün reaksiyonlara başlaması için gerekli olan birinci sinyal mekanizmalarında yaşanacak olası bozukluklar gelişecek olan immün yanıtta aksaklıklara neden olabilir. Bu çalışmada T hücre cevabının gelişiminde asıl olan CD3'ün ç zincirine ait rs858554 ve rs704848 tek nükleotid polimorfizmlerinin İTP hastalığının patogeneze katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (02.11.2016 tarih, 17/08 sayı). Çalışmaya katılan gönüllüler, yapılan bilgilendirme sonrası onam formunu imzalayarak çalışmaya dahil olmuşlardır. Çalışma grubunu Trakya Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takibi yapılan İTP hastaları ve sağlıklı kontroller oluşturmaktadır. İTP hastaları Uluslararası Tromboz Hemostaz Birliği (ISTH) tarafından belirlenen kanama değerlendirme ölçeği ile majör ve minör kanama değerlendirme kriterlerine göre değerlendirilmiş, kesin tanı alanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya 19 yaşından gün almış, birbiri ile akrabalık ilişkisi olmayan yetişkinler dahil edilmiştir. İTP'li grubunda 35 kadın, 20 erkek verici olmak üzere 55 kişi, sağlıklı kontrol grubunda ise 31 kadın, 22 erkek olmak üzere toplam 53 kişi katılmıştır. Sağlıklı kontrol olarak dahil edilen kişilerin kendilerinde ve en az üç kuşak ailesinde bilinen otoimmün hastalık olmamasına dikkat edilmiştir. Toplam 108 vericinin her birinden antikoagülanlı tam kan sayımı tüplerine bir tüp kan alınmıştır.

Deneysel aşamalar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. DNA izolasyonu QIAGEN EZ1 Advanced XL (Seri No: L122A1010) cihazında yapılmıştır. Otomatize sistemde her verici için 200 µl DNA izole edilmiştir. İzole edilen DNA'lar için miktar analizi NanoDrop cihazında yapılmıştır. Konsantrasyonu uygun olan örnekler gruplar halinde Real-Time PCR işlemine alınmıştır. Konsantrasyonu uygun olmayan örneklerden yeniden izolasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada CD247 genine ait rs858554 polimorfizmi için A/G, rs704848 polimorfizmi için de C/G alellerinin sıklığı araştırılmıştır. Alel sıklığını belirlemek için TaqMan Probe Real-Time PCR yöntemi kullanılmış, analizler AB Applied Biosystems (Seri No: 2720010807) PCR cihazında, floresan işaretli VIC/FAM kanalları kullanılarak yapılmıştır. VIC ve FAM floresan işaretli öncü boyaları ifade etmekte ve PCR cihazı analizleri bu referanslara göre yapmaktadır. Polimorfizmleri belirlemek için Thermo Fisher marka TaqMan SNP Genotyping Assays ve kitlerle birlikte verilen Master Mix ticari kullanım kılavuzunda önerilen şartlara uygun kullanılmıştır. rs858554 polimorfizmi için TCCCGGCATGGCTTACTAGGTGGTT-A/G-ACGCCAGGGCAGTTGGGAGGTAAT (AssayID: C\_8918095\_10) ve rs704848 polimorfizmi için ATTC-

Tablo 1. İTP'li hastaların klinik verileri

	Klinik Veriler	Kadın	Erkek	Toplam
Major Kanama	+ (Var)	2	2	4
	- (Yok)	33	18	51
Minör Kanama	+ (Var)	15	6	21
	- (Yok)	20	14	34
Trombosit Sayısı/mm <sup>3</sup>	<10000 mm <sup>3</sup>	12	6	18
	10000-20000 mm <sup>3</sup>	16	11	27
	>20000 mm <sup>3</sup>	5	5	10
IVIG Yanıtı	Yok	0	0	0
	Erken	16	15	31
	Geç	18	6	24
Tüm Yanıt Tipi	Kısmi Cevap	10	5	15
	Tam Cevap	24	16	40
Yanıt Veren Tedavi Tipi	Steroid	23	12	35
	Eltrombopag	12	8	20

İTP: İmmün trombositopeni

GTAAGCCACCTCCCAAGCCCC-C/G-AATAGCCCCAGGTAGGGGA-CATCCC (Assay ID: C\_1680863\_10) prob dizileri kullanılmıştır. rs858554 probu için A aleli floresan işaretli VIC kanalından, G aleli ise floresan işaretli FAM kanalından okunmuştur. rs704848 probunda ise C aleli VIC kanalından, G aleli ise FAM kanalından okunmuştur. PCR cihazına VIC/FAM referans değerleri girildiğinde probun içerdiği boyaya göre cihaz bir grafik oluşturularak analiz sonuçlarını vermiştir. Gruplardaki alel ve genotip sıklığı dağılımları ki-kare testi yapılarak karşılaştırılmıştır.

## BULGULAR

CD247 genine ait rs858554 polimorfizmi için A/G, rs704848 polimorfizmi için de C/G alellerinin sıklığı İTP'li hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında belirlenerek karşılaştırılmıştır. Çalışma gruplarına göre her iki polimorfizmin alel ve genotip frekanslarının dağılımları Tablo 2'de verilmiştir. rs858554 polimorfizmi için AA genotipi sağlıklı kontrollerde 14 kişide (%26,41), İTP'li hastalarda 12 kişide (%21,82); AG genotipi sağlıklı kontrollerde 28 kişide (%52,83), İTP'li hastalarda 25 kişide (%45,45); GG genotipi ise sağlıklı kontrollerde 11 kişide (%20,76), İTP'li hastalarda 18 kişide (%32,73) tespit edilmiştir. rs704848 polimorfizmi için dağılıma bakıldığında CC genotipi sağlıklı kontrollerde 19 kişide (%35,84); İTP'li hastalarda 18 kişide (%32,72); CG genotipi sağlıklı kontrollerde 25 kişide (%47,16), İTP'li hastalarda 22 kişide (%40); GG genotipi ise sağlıklı kontrollerde 9 kişide (%17), İTP'li hastalarda 15 kişide (%27,28) tespit edilmiştir. Her iki polimorfizm için de sağlıklı kontroller ve İTP'li hastalar arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



**Tablo 2.**rs8585545 ve rs704848 Polimorfizmlerinin İTP'li ve Sağlıklı Kontrol Gruplarındaki Alel ve Genotip Frekansları Dağılımı

	rs858554					rs704848				
	Alel Frekansı (%)		Genotip Frekansı (%)			Alel Frekansı (%)		Genotip Frekansı (%)		
	A	G	AA	AG	GG	C	G	CC	CG	GG
SK (N=53)	56 (52,8)	50 (47,2)	14 (26,4)	28 (52,8)	11 (20,8)	63 (59,4)	43 (40,6)	19 (35,8)	25 (47,2)	9 (17)
İTP (N=55)	49 (44,5)	61 (55,5)	12 (21,8)	25 (45,4)	18 (32,7)	58 (52,7)	52 (47,3)	18 (32,7)	22 (40)	15 (27,3)

İTP: İmmün trombositopeni

**Tablo 3.** rs8585545 ve rs704848 Polimorfizmlerinin İTP'li ve Sağlıklı Kontrol Gruplarındaki Alel ve Genotip Frekanslarının Cinsiyete Göre Dağılımı

		rs858554					rs704848				
		Alel Frekansı (%)		Genotip Frekansı (%)			Alel Frekansı (%)		Genotip Frekansı (%)		
		A	G	AA	AG	GG	C	G	CC	CG	GG
♀	SK (N=31)	32(51,6)	30(48,4)	9(29)	14(45,2)	8(25,8)	34(54,8)	28(45,2)	9(29)	16(51,6)	6(19,4)
	İTP (N=35)	29(41,4)	41(58,6)	8(22,9)	13(37,1)	14(40)	32(45,7)	38(54,3)	10(28,6)	12(34,3)	13(37,1)
♂	SK (N=22)	24(54,5)	20(45,5)	5(22,7)	14(63,6)	3(13,6)	29(65,9)	15(34,1)	10(45,5)	9(40,9)	3(13,6)
	İTP (N=20)	20(50)	20(50)	4(20)	12(60)	4(20)	26(65)	14(35)	8(40)	10(50)	2(10)

İTP: İmmün trombositopeni

Çalışma grupları oluşturulurken cinsiyet dağılımlarının birbirine yakın olması sağlanmıştır. Polimorfizm dağılımlarının analizlerinde cinsiyet açısından da değerlendirme yapılmıştır. Bu karşılaştırmanın verileri Tablo 3'te verilmiştir. Her iki polimorfizm için gruplar arasındaki dağılım birbirine benzer olarak tespit edilmiş ve istatistik olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Polimorfizmlerin ikisi birlikte değerlendirilerek haplotipik açıdan farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Haplotipik açıdan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İmmün trombositopenili hastalar için klinik veriler açısından yapılan değerlendirmelerde hem genotip dağılımları hem alel frekanslar hem de haplotipik dağılımların analizleri yapılmıştır. Bu değerlendirmelerde klinik veri için anlamlı fark bulunmamıştır.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada T hücre reseptörünün sinyal iletimi için kullandığı CD3 ζ zincir yani CD247 genine ait iki tane tek nükleotid polimorfizmi İTP'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde araştırılmıştır. T hücre fonksiyonlarının başlaması için T hücre reseptöründen gelecek olan sinyal esastır. Bu reseptörün gen yapısı ile ilgili farklılıklar sinyal ileti fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilir. Araştırılan rs858554 ve rs704848 polimorfizmleri intronik varyantlardır. Polimorfizm-hastalık ilişkilerini inceleyen birçok çalışmada intronik polimorfizmler dikkatle incelenmektedir.

GWAS (Genom Çapında İlişki Çalışması-*Genome-Wide Association Studies*) çalışmalarında da tek nükleotid polimorfizmlerinin çoğu kodlama yapmayan gen bölgelerinde şekillenmektedir (14-16). CD247 genine ait intronik polimorfizmlerin molekülün fonksiyonel etkinliği üzerine etkisini gösteren bir çalışma kolorektal kanser için öngörülen bir antikor tedavisi ile ilişkili olarak ortaya konmuştur. Zhang ve ark. (17) yaptığı çalışmada immün düzenleyici polimorfizmlerin, M701 adlı antikor aracılı sitotoksik etkiye etkisi araştırılmıştır. CD247 geninin intronik rs294955 polimorfizmini homozigot taşıyan bireylerde düşük sitotoksik kapasite bildirilmiştir.

Literatürde CD247 gen polimorfizmlerinin birçok farklı hastalık için araştırıldığı görülmektedir. Bu makaleler içerisinde İTP gibi otoimmün hastalıklar olan romatoid artrit, SLE, sistemik skleroz gibi hastalıkların araştırıldığı yayınlar olduğu kadar farklı hastalıklardan da çalışmalar mevcuttur. Ancak İTP ve CD247 ilişkisini araştıran yayına rastlanmamıştır. Bu çalışma bu özelliği ile özgün bir araştırma alanına ışık tutmaktadır.

Peng Li ve ark. (18) romatoid artrit hastalarında yaptığı çalışmada CD247 gen polimorfizmleri 612 hasta ve 848 kontrolde çalışılmıştır. Bu çalışmada araştırılan rs858554 polimorfizmi ile romatoid artrit hastalığı arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. Bir başka otoimmün hastalık olan SLE hastalığı ile ilgili yapılan çok merkezli çalışmada 8922 hasta, 8072 kontrol değerlendirilmiştir. Araştırılan CD247 polimorfizmleri arasında rs858554 ve rs704848 polimorfizmleri de bulunmaktadır. Bu çalışmanın etnik kökenle-

re göre yapılan değerlendirmesinde rs858554 polimorfizmi özellikle Asya kökenli SLE hastalar için anlamlı olarak bildirilmiştir. Ancak Avrupa kökenli SLE hastalarında böyle bir ilişki olmadığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızın sonucunda elde edilen dağılım profilinin de literatürdeki Avrupa popülasyonu ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bu bilgi toplumsal olarak paylaşılan genetik yükün hastalıklar ile ilişkisinin ortaya konmasının önemini işaret etmektedir.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sayıları görece oldukça düşüktür. Bunun başlıca nedeni katılımda gönüllülük esasına dayalı bir grup oluşturulmasıdır. Ayrıca İTP hastalığı daha çok çocuklarda görülen otoimmün bir hastalıktır. Çalışmamız sadece 18 yaşından büyük hasta ve sağlıklı kontrollerle yapıldığı için gruplar içerisindeki sayının az olması istatistiksel değerlendirmelerde yetersiz kalmış olabilir.

İmmün trombositopeni hastalarında yapılacak T hücre sinyal yollarının katkısını açıklamaya yönelik genetik ve fonksiyonel çalışmalar hem patogenezin anlaşılmasına katkı sağlayacak hem de buradan edilecek bilgi tedavi seçeneklerinin artırılması için yardımcı olacaktır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı çalışmaya katılan tüm hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Diş bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Tasarım - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Denetleme - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Gereçler - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Analiz ve/veya Yorum - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Literatür Taraması - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Yazan - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Eleştirel İnceleme - İ.K., E.G.Ü., J.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2017/05).

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval for this study was obtained from the Trakya University Ethics Committee of Scientific Research.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Design - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Supervision - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Materials - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Data Collection and/or Processing - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Analysis and/or Interpretation - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Literature Search - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Writing Manuscript - İ.K., E.G.Ü., J.T.; Critical Reviews - İ.K., E.G.Ü., J.T.

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study has received financial support from the Trakya University Scientific Research Projects (Project ID: 2017/05).

## KAYNAKLAR

1. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, Wasser JS. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol* 2019; 94: 118-32. [\[CrossRef\]](#)
2. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018: 568-75. [\[CrossRef\]](#)
3. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immunethrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 620-32. [\[CrossRef\]](#)
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-93. [\[CrossRef\]](#)
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA, American Society of Hematology. 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-207. [\[CrossRef\]](#)
6. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *J Hematol* 2011; 153: 437-50. [\[CrossRef\]](#)
7. İTP Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türk Hematoloji Derneği*, 2011.
8. Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B, Bussel J, Donato H, Elalfy M, et al. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. *Ann Hematol* 2010; 89: 11-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Blanchette M, Freedman J. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Sci* 1998; 19: 231-6. [\[CrossRef\]](#)
10. McMillan R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Longmire RL. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978; 239: 2460-2. [\[CrossRef\]](#)
11. Abbas AK, Lichtman AH. (2nd ed.). (2004). *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. Philadelphia, W.B Saunders Co.
12. Ngoenkam J, Schamel WW, Pongcharoen S. Selected signalling proteins recruited to the T-cell receptor-CD3 complex. *Immunology* 2018; 153: 42-50. [\[CrossRef\]](#)
13. Ahonen T, Saltevo J, Laakso M, Kautiainen H, Kumpusalo E, Vanhala M. Gender differences relating to metabolic syndrome and proinflammation in Finnish subjects with elevated blood pressure. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 959281. [\[CrossRef\]](#)
14. Degner JF, Pai AA, Pique-Regi R, Veyrieras JB, Gaffney DJ, Pickrell JK, et al. DNase I sensitivity QTLs are a major determinant of human expression variation. *Nature* 2012; 482: 390-4. [\[CrossRef\]](#)
15. Trynka G, Sandor C, Han B, Xu H, Stranger BE, Liu XS, et al. Chromatin marks identify critical cell types for fine mapping complex trait variants. *Nature Genetics* 2013; 45: 124-30. [\[CrossRef\]](#)
16. Zhang CM, Yu LY, Lv JF, Gong L, Zhou HH, Chen XP, et al. Effects of immune-related gene polymorphisms on a bispecific antibody targeting colorectal cancer cell. *Per Med* 2018 15: 167-79. [\[CrossRef\]](#)
17. Li P, Wang X, Zhao MQ, Li LJ, Zhang C, Li BZ, et al. TCR-CD3 $\zeta$  gene polymorphisms and expression profile in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2016; 49: 466-71. [\[CrossRef\]](#)
18. Martins M, Williams AH, Comeau M, Marion M, Ziegler JT, Freedman BI, et al. Genetic association of CD247 (CD3 $\zeta$ ) with SLE in a large-scale multiethnic study. *Genes Immun* 2015; 16: 142-50. [\[CrossRef\]](#)

# İki Tilmikosin Preparatının Koyunlarda Biyodeşdeğerliği

## Bioequivalence in the Sheep of Two Tilmicosin Preparations

Elif Şahin<sup>1</sup>, Murat Yıldırım<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, İstanbul Yeni Yüzyıl University School of Pharmacy, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, İstanbul University-Cerrahpaşa School of Veterinary, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Şahin E, Yıldırım M. Bioequivalence in the Sheep of Two Tilmicosin Preparations. Experimed 2019; 9(1): 28-31.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, tilmikosin fosfat içeren bir jenerik ürünün orijinal preparata biyodeşdeğerliğini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** 20 adet Kıvrıkcık ırkı sağlıklı koyuna tek doz (10 mg/kg, s.c.) çapraz tasarım esasına göre orijinal ve jenerik ürün uygulandı. 0. dakika ve uygulama sonrasında 15., 30. dakika ile 1., 2., 3., 4., 6., 8., 12., 24., 48., 72. ve 96. saatlerde kan örnekleri toplandı. Serum tilmikosin düzeyleri, ekstraksiyon işlemini takiben yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC) ile ölçüldü. Farmakokinetik parametreler non-kompartmantal model analizi kullanılarak hesaplandı. Biyodeşdeğerlik değerlendirilmesinde EAA(0-72) ve Cmax parametreleri temel alındı. Biyodeşdeğerlik kriteri EAA %80-125 (%90 güven aralığı) olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Orijinal ilaca kıyasla jenerik ilacın EAA(0-72) oranı %105,7; Cmax oranı ise %106,6 olarak saptandı.

**Sonuç:** Sonuç olarak, iki ürünün biyodeşdeğer olduğu ve endike oldukları alanlarda birbirlerinin yerine kullanabilecekleri söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Biyodeşdeğerlik, koyun, tilmikosin fosfat

### GİRİŞ

Beşeri ilaçlardan farklı olarak, biyodeşdeğerliği kanıtlanmamış ruhsatlı veteriner tıbbi ürünlerin birbirleri yerine kullanımı sadece tedavideki etkinlikleri bakımından değil, kesim öncesi bekletme süreleri ve sütün tüketilmeme sürelerini de değiştirebileceği için gıda güvenliği/halk sağlığı açısından da dolaylı olarak önem taşımaktadır.

Tilmikosin sadece veteriner hekimlikte kullanım için geliştirilmiş, siğir ve koyunlarda yaygın olarak kullanılan makrolid grubu bir antibiyotiktir (8). Bir çok Gram-pozitif bakteri (*Clostridium* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.), pönomoniyeye sebep olan Gram-negatif bakteriler (*Pasteu-*

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the bioequivalence of a generic product containing tilmicosin phosphate in comparison to the original preparation.

**Material and Method:** The original and generic products were applied to 20 healthy Kıvrıkcık sheep at a single dose (10 mg/kg, s.c.) according to a cross-over design. Blood samples were taken before and at 15 and 30th minutes and 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 and 96th hours following injections. The serum concentrations of tilmicosin were measured by high pressure liquid chromatography (HPLC) following extraction process. Pharmacokinetic parameters were calculated using non-compartmental model analysis. AUC (0-72) and Cmax were based basis for evaluation of bioequivalence. The bioequivalence criterion was AUC 80-125 % (90 % confidence interval).

**Result:** Compared to the original product, AUC (0-72) of the generic product was 105,7% and the Cmax was 106,6%.

**Conclusion:** It is concluded that the two products are bioequivalent and could be used interchangeably in conditions where they are indicated.

**Keywords:** Bioequivalence, sheep, tilmicosin phosphate

*rella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Actinobacillus* spp., *Campylobacter* spp.) ile *Mycoplasma* spp.lere etkiyen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (7, 10). Tilmikosinin antibakteriyel etkisinden bağımsız olarak antiinflatuvar özelliği de vardır. İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8) ve Tümör Nekrosis Faktör- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ )'yı içeren birçok proinflatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder (2), bakteri tarafından uyarılan prostaglandin (PGE2) ekspresyonunu ve alveolar makrofajlarda prostaglandin sentezini azaltır (9). Tilmikosin, siğir ve koyunlarda duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu solunum sistemi enfeksiyonlarında uzun süreli sağaltıcı ve koruyucu etkiye sahip olduğu için tercih edilen bir antibiyotiktir (6, 7). Siğir ve koyun için tavsiye edilen doz deri altı yolla 10 mg/

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Elif Şahin **E-mail:** elif.sahin@yeniuyuzyil.edu.tr

**Geliş Tarihi/Received Date:** 18.02.2019 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 12.03.2019



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

kg canlı ağırlıktır (6, 8). Tek doz şeklinde uygulanan bu doz ile sağlanan akciğer konsantrasyonu 72 saat süresince *Pasteurella haemolytica* için MİK değerinin üzerinde seyretmektedir (7).

Çalışmanın amacı belirtilen avantajlarından dolayı koyun ve sığırların solunum sistemi enfeksiyonlarında sıklıkla tercih edilen tilmikosin fosfat içeren orijinal ürün ile ülkemizde en çok kullanılan jenerik bir preparatın koyunlarda biyoeşdeğerlik yönünden değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Hayvanlar, Bakım ve Beslenmesi:** Çalışmada İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliği'nden temin edilen Kıvrıkcık ırkı, 1-4 yaş aralığında, 39-79 kg arası canlı ağırlığa sahip 10 adet koyun ve 10 adet koç kullanıldı. Hayvanların genel sağlık muayenesi yapıldıktan sonra, 2 haftalık adaptasyon süresi için aynı bakım ve beslenme şartları altında kalmaları sağlandı. Bütün koyunlara 500 g/gün miktarda toklu besi yemi, ad libitum düzeyde kuru ot ve su verildi.

**İlaçlar:** Çalışmada tilmikosin baza eşdeğer tilmikosin fosfat (300 mg/mL) içeren orijinal ürün ve jenerik bir preparat kullanıldı. Ürünler piyasadan satın alınarak temin edildi. Hekimlerden alınan bilgiler doğrultusunda sahada en çok tercih edilen ürün jenerik preparat olarak seçildi. İlaçların etken madde miktarına ait kalite kontrol amacı ile ölçümler yapıldı.

**Hayvanların Gruplandırılması ve İlaç Uygulaması:** Koyunlar rastgele seçilerek her grupta 5 dişi – 5 erkek olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Çalışmada iki- periyotlu, iki- ardışıklı çapraz geçişli tasarım kullanıldı (4). Klinik uygulama kısmı iki dönemde gerçekleştirildi. İlk dönemde A grubuna orijinal ilaç, B grubuna jenerik ilaç uygulandı. 2. Döneme geçmeden önce ilaçların vücuttan tamamen arınması için 14 gün beklendi. 2. Dönemde A grubuna jenerik ilaç, B grubuna ise orijinal ilaç uygulandı. İlaçlar, propektüslerinde belirtilen dozda (10 mg/kg) koyunlara, ön ayakların arkası ve kaburgaların üst kısmından deri altı yolla ve tek doz olarak uygulandı. Hayvanlara yapılan tüm uygulamalar, İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun kararı çerçevesinde gerçekleştirilmiştir.

**Kan Örneklerinin Alınması:** Kan örnekleri 8 mL'lik jelli serum tüplerine, ilaç uygulamasından önce v. jugularis'den uygulama öncesi (0. zaman) ve uygulamadan sonra 15. ve 30. dakikalarda ve 1., 2., 3., 4., 6., 8., 12., 24., 48., 72., 96.saatlerde alındı. 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra (11, 14, 16) ayrılan serum Eppendorf tüplerine alınarak analize kadar derin dondurucuda -20 0C'de saklandı (11, 16).

**Ekstraksiyon Yöntemi ve Analitik Çalışmalar:** Serum örneklerinden etken madde ekstraksiyonu için; Modric ve ark (11), Moran ve ark. (12) ve Avcı (1) tarafından yayınlanan metodlar modifiye ve valide edilerek uygulandı. C18 katı faz ekstraksiyon kartuşlarından vakum altında ekstraksiyon için %5'lik amonyum hidroksit/metanol kullanıldı. Azot gazı altında uçurulan numune 1 mL mobil fazda çözündürüldükten sonra HPLC sistemine (C18 kolon) 20 µg hacminde enjekte edildi.

**Farmakokinetik ve İstatistik hesaplamalar:** Tilmikosin serum konsantrasyon – zaman eğrileri WinNonLin (WinNonLin® Professional Version 4.1, Pharsight Corporation, Scientific Consulting Inc. North Carolina, USA) programı yardımı ile hazırlandı. EMEA'nın 16 Temmuz 2010 tarihli Veteriner Medikal Ürünler için Biyoeşdeğerlik Çalışmalarının Yürütülmesi Rehberi'ne göre farmakokinetik parametrelerin (Eğri Altı Alan – EAA; Maksimum serum konsantrasyonu -  $C_{max}$ ; Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma zamanı -  $t_{max}$ ) hesaplanmasında non-kompartmantal model analizi kullanıldı (4). Her iki ilaç için bireysel değerlerden ortalama  $\pm$  standart sapma olarak hesaplanan farmakokinetik parametreler arasındaki istatistiksel farklılıklar SSPS 10.0 istatistik paket programı kullanılarak Paired Samples t testi ile değerlendirildi. Tüm analizlerde güven aralığı %90 olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamda anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak belirlendi (4).

## BULGULAR

İlaçların etken madde miktarına ait kalite kontrol amacı ile yapılan ölçümlerde etken madde miktarı orijinal üründe 294 mg/mL, jenerik preparatta ise 306 mg/mL olarak saptandı. HPLC analizi sonuçlarına göre 0. saatte ve 96.saatte tilmikosin saptanmadı. Serum tilmikosin düzeylerinden hareketle non-kompartmantal modele göre hesaplanan farmakokinetik parametrelere ait değerler (ortalama $\pm$ SD şeklinde) Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tilmikosin içeren orijinal ürün ve jenerik ilacın deri altı yolla uygulanmasını takiben elde edilen ortalama EAA değerleri sırasıyla 30,95 $\pm$ 1,82 ve 34,17 $\pm$ 1,41 saat µg/mL olarak hesaplandı. İlacın serumda maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı ( $t_{max}$ ) ortalamaları orijinal ürün ve jenerik preparat için sırasıyla 4,5 ve 3,4 saat olarak bulundu.  $C_{max}$  değeri ortalamaları ise orijinal ürün için 1,29 $\pm$ 0,07 µg/mL; jenerik ilaç için ise 1,36 $\pm$ 0,07 µg/mL olarak saptandı.

**Tablo 1.** Deri altı yolla uygulanan ve tilmikosin fosfat içeren orijinal ve jenerik preparatlara ait farmakokinetik parametreler

Parametre	Orijinal ilaç (Ortalama standart hata)	Jenerik ilaç (Ortalama $\pm$ standart hata)	p
$C_{max}$ (µg/mL)	1,29 $\pm$ 0,07	1,36 $\pm$ 0,07	0,41 NS
$t_{max}$ (saat)	4,5	3,4	0,12 NS
EAA <sub>0-72</sub> (saatµg/mL)	29,01 $\pm$ 1,77	29,98 $\pm$ 1,26	0,73 NS
EAA <sub>0-∞</sub> (saatµg/mL)	30,95 $\pm$ 1,82	34,17 $\pm$ 1,41	0,28 NS

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; NS: anlamlı değil;  $p > 0,05$

$C_{max}$ : Maksimum serum konsantrasyonu;  $t_{max}$ : Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma zamanı; EAA<sub>0-72</sub>: 0 ile 72. saat arası eğri altında kalan alan; EAA<sub>0-∞</sub>: 0'dan sonsuza eğri altında kalan alan

**Tablo 2:** Jenerik ilacın Orijinal ilaca göre biyoeşdeğerliği

Parametre	Ortalama	Üst Sınır	Alt Sınır
EAA (saatµg/mL)	105,66	121,02	92,25
C <sub>max</sub> (µg/mL)	106,55	120,05	94,57
C <sub>max</sub> : Maksimum serum konsantrasyonu; EAA: Eğri altında kalan alan			

Jenerik ürüne ait EAA'nın orijinal ürüne kıyasla %80-125 sınırları içinde bulunduğu (%90 GA) belirlendi. Biyoeşdeğerlik için değerlendirilen jenerik ve orijinal ilaca ait farmakokinetik değerler Tablo 2'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

EMA'nın 2010 yılında çıkardığı veteriner tıbbi ürünlerin biyoeşdeğerlik çalışma rehberine göre jenerik ilaç ile orijinal ilaç içindeki etken madde miktarları arasındaki fark  $\pm$ %5'ten fazla olmamalıdır (4). Orijinal/Jenerik tilmikosin ürünleri arasındaki fark bu kritere uymaktadır.

Tilmikosinin farmakokinetiği çalışmamızda uygulanan doz ve veriliş yolu ile melez koyun ırklarında (11, 13, 15) ve Xiaowei-han ırkı koyunlarda (18) araştırılmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen EAA değerleri sırasıyla 19 saat µg/mL (11), 33 saat µg/mL (13), 25,82 saat µg/mL (15) ve 18,46 saat µg/mL (18)'dir. Bizim çalışmamızda bulunan EAA değerleri ile, kendi aralarında da uyumsuzluk gözlenen bu çalışmalarda elde edilen EAA değerlerinin farklılığının ırk ve yaşa bağlı fizyolojik özelliklerden olduğu kadar farmakokinetik hesaplamalarda kullanılan yöntemden de kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Modric ve ark. (11) tarafından t<sub>max</sub> değeri ortalama 3,9 saat olarak bulunmuştur. Elde edilen t<sub>max</sub> değeri çalışmamızda elde edilen veriler ile uyumluluk göstermektedir.

C<sub>max</sub> değeri ise Modric ve ark. (11) tarafından 0,822 µg/mL, Naccari ve ark. (13) tarafından 1,32 µg/mL ve Rui ve ark. (15) tarafından da 1,42 µg/mL olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda saptanan C<sub>max</sub> değeri de bu çalışmalarda bildirilen verilerle uyumluluk göstermektedir. Biyoeşdeğerlik değerlendirilmelerinde genel bir kural olarak EAA ve C<sub>max</sub> değerlerinin %90 güven aralığında ve %80-125 sınırlarında olması gerekmektedir (3-5, 17). Bu çalışmada biyoeşdeğerlik kararı verilirken EAA<sub>0-72</sub> ve C<sub>max</sub> değerleri temel alınmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre, orijinal ürünle kıyaslandığında jenerik preparatın EAA değerinin alt sınırının %92,25, üst sınırının %121,02 ve ortalamasının %105,6 olduğu; C<sub>max</sub> değerinin ise alt sınırının %94,57, üst sınırının %120,05 ve ortalamasının %106,55 olduğu görülmüştür. Bu değerler kabul edilebilir sınırlar içerisinde bulunmuştur. Sonuç olarak EAA<sub>0-72</sub> ve C<sub>max</sub> değerleri temel alınarak yapılan karşılaştırma, jenerik preparatın biyoeşdeğer olduğunu göstermektedir.

**Hasta Onamı:** Uygulanabilir değil.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - E.Ş., M.Y.; Tasarım - E.Ş., M.Y.; Denetleme - E.Ş., M.Y.; Kaynaklar - E.Ş., M.Y.; Gereçler - E.Ş., M.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.Ş., M.Y.; Analiz ve/veya Yorum - E.Ş., M.Y.; Literatür Taraması - E.Ş., M.Y.; Yazan - E.Ş., M.Y.; Eleştirel İnceleme - E.Ş., M.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 3583).

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Local Ethics Committee for Animal Experiments of Istanbul University.

**Informed Consent:** N/A.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - E.Ş., M.Y.; Supervision - E.Ş., M.Y.; Resource - E.Ş., M.Y.; Materials - E.Ş., M.Y.; Data Collection and/or Processing - E.Ş., M.Y.; Analysis and/or Interpretation - E.Ş., M.Y.; Literature Search - E.Ş., M.Y.; Writing - E.Ş., M.Y.; Critical Reviews - E.Ş., M.Y.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** This study was supported by the Research Fund of Istanbul University (Project No: 3583).

## KAYNAKLAR

1. Avci T (2010): Sığırlarda Parenteral yolla uygulanan bazı makrolid grubu antibiyotiklerin sütteki seviyelerinin Belirlenmesi. (Doktora Tezi) s.29.
2. Cao X-Y, Dongb M, Shen J-Z et al. Tilmicosin and tylosin have anti-inflammatory properties via modulation of COX-2 and iNOS gene expression and production of cytokines in LPS-induced macrophages and monocytes. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 431-8. [CrossRef]
3. SEMEA (2001): Note for Guidance on the investigation of bioavailability and Bioequivalence. Londra Committee for proprietary medicinal product (CPMP).
4. EMEA (2010). Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products. Draft. Londra. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use.
5. FAO (2006): Guidance for Industry Bioequivalence Guidance. U.S.A. Center for veterinary Medicine (CVM).
6. FDA (2005): Micotil 300. Freedom of information summary Supplemental New Animal Drug Application NADA 140-929.
7. Giguère S. (2006). Macrolides, Azalides, and Ketolides. 191-206. In: Prescott JF (Ed), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Blackwell Publishing, US.
8. Kaya S. (2002). Makrolidler. 335-343. In: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (Ed), *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji*. Ankara Medisan Yayınevi, Ankara.
9. Lakritz J, Tyler JW, Marsh A, et al. Tilmicosin reduces lipopolysaccharide-stimulated bovine alveolar macrophage prostaglandin E(2) production via a mechanism involving phospholipases. *Vet Ther* 2002; 3: 7-21.

10. McNeil FD. Tilmicosin. Food & Drug Administration www.fao.org/docrep/w4601e/w4601e0e.html (10.04.2008).
11. Modric, S, Webb AI, Derendorf H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tilmicosin in sheep and cattle. *J Vet Pharmacol Therap* 1998; 21: 444-52. [\[CrossRef\]](#)
12. Moran JW, Turner JM, Coleman MR. Determination of tilmicosin in Bovine and Porcine Sera by Liquid Chromatography. *J AOAC Int* 1997; 80: 1183-9.
13. Naccari F, Giofre F, Pellegrino M, et al. Effectiveness and kinetic behavior of tilmicosin in the treatment of respiratory infections in sheep. *Vet Rec* 2001; 148; 773-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Ramadan A. Pharmacokinetics of tilmicosin in serum and milk of goats. *Res Vet Sci* 1997; 62; 48-50. [\[CrossRef\]](#)
15. Rui P, Shen J, Li J, et al. The Pharmacokinetics of Tilmicosin administrated Intravenously and Subcutaneously in Healthy Sheep. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica* 2005; 36; 296-300.
16. Shen J, Li C, Jiang H, et al. Pharmacokinetics of tilmicosin after oral administration in swine. *AJVR* 2005; 66; 1071-4. [\[CrossRef\]](#)
17. Tountain PL, Koritz GD. Veterinary drug bioequivalence determination. *J. Vet Pharmacol Therap* 1997; 20: 79-90. [\[CrossRef\]](#)
18. Zhang J, Li J, Miao X, et al. Pharmacokinetics of Tilmicosin in Sheep. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica* 2004; 35; 560-4.

# Sağlık Alanı ve Sağlık Alanı Dışında Eğitim Alan Üniversite Öğrencilerinde Akılcı İlaç Kullanımı Farkındalığı

Rational Drug Use Awareness in University Students Training Outside of Health Area and Health Area

Elif Şahin<sup>1</sup>, Nurten Dayıoğlu<sup>2</sup>, Baransel Ökmen<sup>3</sup>, Ezgi Korkmaz<sup>3</sup>, Şevval Baykara<sup>3</sup>, Gül Baktır<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, İstanbul Yeni Yüzyıl University School of Pharmacy, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Biostatistics, İstanbul Yeni Yüzyıl University School of Pharmacy, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>İstanbul Yeni Yüzyıl University School of Pharmacy, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Şahin E, Dayıoğlu N, Ökmen B, Korkmaz E, Baykara Ş, Baktır G. Rational Drug Use Awareness in University Students Training Outside of Health Area and Health Area. Experimed 2019; 9(1): 32-8.

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı sağlık alanı (SA) ve sağlık alanı dışında (SAD) eğitim alan üniversite öğrencilerde akılcı ilaç kullanımı farkındalığının karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu amaçla Ocak-Ekim 2017 tarihleri arasında İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesinde eğitim almakta olan 250 öğrenciye anket uygulanmıştır. Anket formu demografik özellikleri ve ilaç kullanım alışkanlıklarını içeren 30 sorudan oluşmaktadır. Ayrıca Akılcı ilaç kullanımının temel prensiplerini kapsamakta, ilaç temin etme davranışları da sorgulanmaktadır. Bulgular toplam katılımcılar ve ayrıca SA ile SAD grupları, Eczacılık Fakültesi öğrencileri (EF grubu) ile Eczacılık dışındaki SA grubu (EFD-SA grubu) temelinde kıyaslanarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Bulgular değerlendirildiğinde akılcı ilaç kullanımı ve bu perspektif çerçevesinde verilen farmakoloji ve farmakolojiyle ilgili dersleri alan EF grubunun EFD-SA grubuna kıyasla akılcı ilaç kullanımı ilkelerine daha uyumlu hareket ettiği görülmektedir. Ayrıca SA grubu öğrencilerin SAD grubuna kıyasla ilaç kullanımı açısından daha rasyonel davrandıkları görülmektedir.

**Sonuç:** Bu çalışmada, aldıkları eğitim ile en yüksek düzeyde akılcı ilaç kullanımı davranışı sergilemiş olan eczacılık fakültesi öğrencilerinin, eczacıların toplum gözündeki danışman rolünü ön plana çıkarma ve akılcı ilaç kullanımını destekleme ve geliştirme bakımından etkili olacakları öngörülmektedir. Bu kapsamda sadece akılcı ilaç kullanımının değil, eczacının danışmanlık hizmetinin de önemini vurgulayan eğitim ve çalışmaların artmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Akılcı ilaç kullanımı, eczacılık danışmanlığı, farmakoloji

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to compare the awareness of rational drug use among university students studying health sciences (SA) and non- health sciences (SAD).

**Materials and Methods:** For this purpose, a questionnaire was applied to 250 students studying in İstanbul Yeni Yüzyıl University between January and October 2017. The questionnaire consists of 30 questions including demographic characteristics and drug using habits. It also covers the basic principles of rational drug use, and drug supply behaviors are also questioned. The findings were evaluated on the basis of total participants, comparison of SA and SAD groups as well as comparison of Pharmacy Students (EF group) and health sciences except pharmacy students group (EFD-SA group).

**Results:** When the findings are evaluated, it is seen that the EF group taking the courses on rational drug use and courses on pharmacology and pharmacology related courses given in this perspective were more compatible with the principles of rational drug use compared to the EFD-SA group. In addition, it was observed that SA group students were more rational in terms of drug use compared to SAD group.

**Conclusion:** It is predicted that pharmacy students who exhibited the highest level of rational drug use behaviors based on the education they received, will be effective in supporting and developing the role of pharmacists in the eyes of the public and promoting rational drug use. In this context, we think that it will be beneficial to promote not only education and studies related rational drug use but also those emphasizing the importance of the pharmacist's consultancy service.

**Keywords:** Rational drug use, pharmacy consultancy, pharmacology

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Elif Şahin **E-mail:** elif.sahin@yeniuyuzuil.edu.tr

**Geliş Tarihi/Received Date:** 14.02.2019 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 09.04.2019



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## GİRİŞ

Başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada ilaçların rasyonel bir şekilde kullanılmaması tedavi başarısının düşmesi, yan etki riskinin artması, antibakteriyel ilaçlara gelişen direnç sorunu gibi pek çok soruna yol açtığından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "akılcı ilaç kullanımı" kavramını tanımlamıştır. Bu tanıma göre Akılcı ilaç kullanımı (AİK) "Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilaca, uygun süre ve dozda, en düşük maliyetle ve kolayca ulaşabilmeleri"dir. DSÖ önderliğinde 1975'te "Temel ilaç Listesi" hazırlanmış ve 1985'te Nairobi'de düzenlenen toplantı ile AİK çalışmaları süreci başlatmıştır. DSÖ ilaç kullanım politikalarının koordinasyonunu sağlamak için ulusal multidisipliner kurumların kurulması, klinik kılavuzların ve temel ilaç listelerinin hazırlanması, hastanelerde ilaç komitelerinin kurulması ve ilgili fakülte müfredatlarında probleme dayalı farmakoterapi eğitimlerinin verilmesi gibi önerilerde bulunmuştur (1).

Ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesinde 2010 yılında Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü kurulmuş ve daha sonra "Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017" yayınlanmıştır (2). Bu plan kapsamında başta hekim ve eczacılar olmak üzere toplumun her kesimine yönelik hedef ve faaliyetler belirlenmiş ve Akılcı İlaç Kullanımı dersinin tıp, eczacılık, hemşirelik gibi ilgili eğitim programlarında yer alması zorunluluğu getirilmiştir (3).

Bu çalışmada İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi öğrencilerinin akılcı ilaç kullanımı ilkeleri doğrultusunda ilaç kullanma alışkanlıklarının belirlenmesi ve sağlık alanındaki (SA grubu) fakültelerde öğrenim görüp "Akılcı İlaç Kullanımı ve İlkeleri" dersi ile bu yaklaşımla desteklenen çeşitli dersleri alan öğrenciler ile sağlık alanı dışındaki (SAD grubu) fakültelerde öğrenim gören öğrencilerin ilaç kullanma alışkanlıkları ve tutumlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışmanın Tasarımı

Çalışma Ocak-Ekim 2017 tarihleri arasında İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesinde eğitim almakta olan ve katılmayı kabul eden 250 öğrenci ile gerçekleştirilmiştir. Ankete katılan öğrenciler üniversite bünyesinde bulunan 9 fakülte (Tıp, Eczacılık, Sağlık Bilimleri, Fen Edebiyat, Güzel Sanatlar, Hukuk, İktisadi ve İdari Bilimler, İletişim, Mühendislik Mimarlık Fakülteleri) ve 2 Meslek Yüksekokulunda (Meslek Yüksekokulu ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu) eğitim almaktadır. Üç Fakülte ve 1 Meslek Yüksekokulu sağlık alanında, diğerleri ise sağlık alanı dışında eğitim vermektedir. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Fen, Sosyal ve Girişimsel Olmayan Sağlık Bilimleri Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay ve uygulama öncesinde öğrencilerin sözlü onamaları alınmıştır.

Anket soruları DSÖ'nün Akılcı İlaç Kullanımı tanımı baz alınarak araştırmacılar tarafından hazırlanmış ve önce 25 kişide okunabilirlik/anlaşılabilirlik değerlendirmesi için pilot çalışma yapılmıştır. Anket formu demografik özellikleri ve ilaç kullanım

alışkanlıklarını içeren 30 sorudan oluşmaktadır. Anket soruları Akılcı ilaç kullanımının temel prensiplerini kapsamakta, ayrıca ilaç temin etme davranışları da sorgulanmaktadır. Ankette ilaçlar belirtilirken farmakolojik grup adı kullanılmamış her öğrencinin anlayabileceği şekilde ifade edilmiştir.

Bulgular toplam katılımcılar ve ayrıca SA ile SAD grupları, Eczacılık Fakültesi öğrencileri (EF grubu) ile Eczacılık dışındaki SA grubu (EFD-SA grubu) temelinde kıyaslanarak değerlendirilmiştir.

### İstatiksel Analiz

Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 24.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) ile Pearson Ki-Kare Analizi ve Fisher's Exact Test uygulanarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p \leq 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Anket çalışmasına katılan 250 öğrencinin %59,2'si kadın, %40,8'i erkek olup, yaş ortalaması  $21,7 \pm 3,3$  tür. SA grubu toplam katılımcıların %39,6'sını; SAD grubu ise toplam katılımcıların %60,4'ünü oluşturmaktadır.

Tedavi sonrası arta kalan ilaçların ne yapıldığı, evde kaç kutu hiç kullanılmamış/yarım kalmış ilaç bulunduğu ve bunlardan kaçının son kullanma tarihinin geçtiği sorularına verilen cevaplarda gruplar arasında fark bulunmamıştır. Katılımcıların %70'i tedavi sonrası artan ilaçları gerektiği zaman kullanmak üzere sakladığını belirtmiştir. %37,2'sinin evinde hiç kullanılmamış/yarım kalmış yaklaşık 1-5 kutu ilaç bulunurken %31,6'sında bu oran 10 kutudan fazladır. Ayrıca katılımcıların %37,6'sı her yıl ortalama 1-3 kutu ilacın kutusu bile açılmadan son kullanma tarihi geçtiği için atıldığını belirtmiştir.

İlaçların saklama koşulu ile ilgili olarak öğrencilerin %68,8'inin ilaçları oda sıcaklığında, %31,2'sinin buzdolabında muhafaza ettiği belirlenmiştir. Buzdolabında ilaç muhafaza eden öğrencilerin %5,6'sı buzlukta kullanılmaktadır. Saklama tutumları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır.

Çalışmaya katılan öğrencilerin ilaç temini ile ilgili tutumları Tablo 1'de verilmiştir.

	Evet (%) Hayır (%)	
Gerekli olabileceği düşüncesi ile ilaç satın alıyor musunuz?	44,0	56,0
Hasta olduğunuzda hekime gitmeden ilaç alırsınız mı?	55,2	44,8
Arkadaş/aile/yakın tavsiyesi ile ilaç kullanıyor musunuz?	40,8	49,2
Benzer şikâyetleri olan tanıdıklarınıza ilaç tavsiyesinde bulunur musunuz?	45,2	54,8



**Tablo 2.** SA ve SAD grubu öğrencileri tarafından temin edilen ilaçların kullanım sıklığına göre karşılaştırılması

	SAD %	SA %	p
Gerekli olabileceği düşüncesi ile ilaç satın alıyor musunuz? (Evet)	41,1	48,5	0,2470
Soğuk Algınlığı İlaçları	19,4	25,0	0,0100
Antibiyotik	14,5	4,2	0,0005
Vitamin	11,3	22,9	0,0005
Hasta olduğunuzda hekime gitmeden ilaç alır mısınız? (Evet)	52,3	59,6	0,2580
Soğuk Algınlığı İlaçları	32,9	22,0	0,0005
Arkadaş/aile/yakın tavsiyesi ile ilaç kullanıyor musunuz? (Evet)	45,7	33,3	0,0052
Soğuk Algınlığı İlaçları	30,4	21,2	0,0005
Kas - Eklem ağrısı ilaçları	18,8	6,1	0,0005
Antibiyotik	14,5	9,1	0,0050
Benzer şikâyetleri olan tanıdıklarınıza ilaç tavsiyesinde bulunur musunuz? (Evet)	42,4	49,5	0,2692
Soğuk Algınlığı İlaçları	7,8	24,5	0,0005

SAD: Sağlık Alanı Dışı Fakültelerde eğitim alan öğrenciler; SA: Sağlık Alanında eğitim alan öğrenciler

Gerekli olabileceği düşüncesi ile ilaç satın alanların %77,3'ü, hasta olduğunda hekime gitmeden eczaneden ilaç alanların %79,7'si, arkadaş/aile/ yakın tavsiyesi ile ilaç kullananların ise %81,4'ü ağrı kesici/ateş düşürücü ilaçlar aldığını belirtmiştir. Öğrencilerin benzer şikâyetleri olan tanıdıklarına tavsiye ettikleri ilaç gruplarının %83,2'si yine ağrı kesici/ateş düşürücüdür. Tablo 1'de belirtilen sorulara verilen cevaplar açısından ağrı kesici/ateş düşürücü ilaç grubunu soğuk algınlığı ilaçları, kas-eklem ağrısı ilaçları, vitaminler ve antibiyotikler takip etmektedir.

Tablo 1'de bulunan sorulara "Evet" cevabı veren öğrencilerin temin ettikleri ilaç gruplarına göre SA ve SAD grupları ile EF ve EFD-SA gruplarının karşılaştırması Tablo 2 ve Tablo 3'de sunulmaktadır. Tablolarda sadece öncelikli olarak işaretlenen ve istatistiksel anlamlılık bulunan cevaplar yüzdeleri ile birlikte yer almaktadır.

Öğrencilerin eğitim alanına göre kıyaslandığında, gerekli olabileceği düşüncesi ile temin edilen soğuk algınlığı ilaçları ile vitaminlerin SA grubunda daha fazla alındığı (sırasıyla  $p=0,0100$  ve  $p=0,0005$ ) ancak antibiyotiklerin SAD grubunda daha yüksek oranda temin edildiği ( $p=0,0005$ ) görülmüştür. SAD grubundaki öğrenciler hasta olduklarında hekime gitmeden soğuk algınlığı ilaçlarını SA grubuna göre daha fazla ( $p=0,0005$ ) temin etmektedir. Arkadaş/aile/yakın tavsiyesi ile kullanılan soğuk algınlığı ilaçlarının ( $p=0,0005$ ), kas-eklem ağrısı ilaçlarının ( $p=0,0005$ ) ve antibiyotiklerin ( $p=0,0050$ ) kullanımının SAD grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır.

SA grubu içindeki eczacılık fakültesi öğrencileri (EF) gerekli olabileceği düşüncesi ile hiç antibiyotik bulundurmazken EFD-SA grubu öğrencileri düşük bir oranda da olsa ( $p=0,0010$ ) antibiyoti-

tik bulundurmaktadır. EF öğrencilerinin soğuk algınlığı ilaçları ile vitamin grubunu gerekli olabileceği düşüncesi ile bulundurma oranları EFD-SA grubuna göre daha düşüktür. Buna karşın, hasta olduğunda hekime gitmeden kas-eklem ağrısı ilacı ve antibiyotik alma oranı EF öğrencilerinde daha yüksek bulunmuştur.

Hasta olduğunda hekime gitmeden temin edilen soğuk algınlığı ilaçları EFD-SA grubunda ( $p=0,0005$ ) daha yüksek oranda alınmaktadır. Tavsiye ile ilaç kullanma davranışı açısından EFD-SA grubu öğrencileri analjezikleri, EF grubu öğrencileri ise kas eklem ağrısı amacıyla kullanılan ilaçları ( $p=0,0005$ ) daha yüksek oranda kullanmaktadır. Ancak EF öğrencileri benzer şikâyetleri olan kişilere antibiyotik tavsiye etmezken EFD-SA grubu öğrencilerinin antibiyotik ve kas eklem ağrısı ilaçlarını tavsiye ettikleri görülmektedir.

Çalışmaya katılan öğrencilerin ilaç kullanma alışkanlıklarının sorgulandığı sorulara verilen cevaplar incelendiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Evde bulundurulmuş ilaçlar tekrar kullanılmak istendiğinde katılımcıların %23,4'ü hekime danışırken %22,3'ü arkadaş/aile/yakından bilgi aldığını %21,7'sinin ise eczacıya danıştığı,
- Katılımcıların %35,2'sinin hekimin verdiği ilaçları şikâyeti geçene kadar kullandığı, %5,2'sinin ise eczacının önerdiği süre kadar kullandığı,
- Ağrı kesicilerin %35,2 oranında reçetesiz olarak eczaneden %24,8 oranında evde bulunan stoktan temin edildiği,
- Sosyal medyada tanıtılan sağlık ürünlerinin katılımcılar tarafından %44,4 oranında kullanılmadığı, %35,6 oranında hekime, %10,8 oranında ise eczacıya danışılarak kullanıldığı,

**Tablo 3.** EF ve EFD- SA öğrencileri tarafından temin edilen ilaçların kullanım sıklığına göre karşılaştırılması

	EF %	EFD- SA %	p
Gerekli olabileceği düşüncesi ile ilaç satın alıyor musunuz? (Evet)	56,4	43,3	0,2030
Soğuk Algınlığı İlaçları	18,2	30,8	0,0010
Vitamin	18,2	26,9	0,0020
Antibiyotik	0,0	7,7	0,0010
Hasta olduğunuzda hekime gitmeden ilaç alırsınız? (Evet)	82,1	45,0	0,0005
Kas – Eklem ağrısı ilaçları	21,9	3,7	0,0005
Soğuk Algınlığı İlaçları	15,6	29,6	0,0005
Antibiyotik	12,5	3,7	0,0005
Arkadaş/aile/yakın tavsiyesi ile ilaç kullanıyor musunuz? (Evet)	25,6	38,3	0,1910
Ağrı kesici/Ateş düşürücüler	60,0	87,0	0,0005
Kas – Eklem ağrısı ilaçları	20,0	0,0	0,0005
Benzer şikâyetleri olan tanıdıklarınıza ilaç tavsiyesinde bulunur musunuz? (Evet)	56,4	45,0	0,2670
Kas – Eklem ağrısı ilaçları	4,5	22,2	0,0005
Antibiyotik	0,0	7,4	0,0005

EF: Eczacılık Fakültesi Öğrencileri; EFD-SA: Eczacılık Fakültesi dışındaki Sağlık Alanı öğrencileri

- İlacın kullanımı ve olası yan etkilerinin %46,4 oranında ilacın kullanma talimatından, %28,8 oranında hekimden, %22,8 oranında ise eczacıdan öğrenildiği görülmüştür.

SA ile SAD grupları ve EF grubu ile EFD-SA grubunun ilaç kullanım alışkanlıkları bakımından karşılaştırması Tablo 4 ve Tablo 5'de verilmiştir. Tablolarda sadece öncelikli olarak işaretlenen ve istatistiksel anlamlılık bulunan cevaplar yüzdeleri ile birlikte yer almaktadır.

## TARTIŞMA

Rasyonel ilaç kullanma amacı ile ülkemizde başlatılan ve "Ulusal AİK Eylem Planı" çerçevesinde toplumun her kesimine yönelik yürütülen farkındalık çalışmaları ile önemli düzeyde yol alınmıştır. Bu farkındalığın yaratılmasında üniversiteler, sağlık çalışanları ve ilaç endüstrisi de sağlık otoritelerine destek sağlamıştır (3).

Bu çalışmada İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi bünyesinde sağlık alanında ve sağlık alanı dışında eğitim almakta olan 250 öğrenciye ilaç temin etme ve kullanma alışkanlıkları doğrultusunda sorular içeren anket formu uygulanarak AİK farkındalık çalışmalarının ne düzeyde katkı sağladığına ilişkin veriler elde edilmiştir. Çalışmanın ikincil çıktısı, sağlık alanında eğitim görüp "Akılcı İlaç Kullanımı" dersi ve bu yaklaşımı baz alarak verilen çeşitli dersleri alan öğrenciler ile sağlık alanı dışında eğitim alan öğrenciler arasındaki davranış ve tutum farklılıklarıdır.

Tedavi sonrası arta kalan ilaç sayısı, evde kullanılmamış/yarım kalmış ilaç sayısı ve hiç açılmadan son kullanma tarihi geçmiş

ilaç sayısına verilen cevaplar ilaç temin etme alışkanlıklarında elde edilen sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Verilerimiz çalışmaya katılan öğrencilerin ilaçları tedavi için gereken süre kadar kullanmadığını-şikâyetleri geçtiğinde tedaviyi kestiklerini, benzer şikâyetleri olması durumunda evde kalan ilaçları hekime/eczacıya danışmadan kullandıklarını ve/veya tavsiye ettiklerini ayrıca ilaçların kullanma talimatına göre saklanmadıklarını göstermektedir. Diğer araştırmacılar tarafından farklı yıllarda yapılan anket çalışmalarında evde ilaç bulundurma alışkanlığı açısından benzer sonuçlar alınmıştır (4-9). Sonuç olarak bu davranış şekli akılcı olmayan ilaç kullanımını davranışını pekiştirmektedir.

İlaçların temini ile ilgili olarak öğrencilerin % 44,0'ü gerekli olabileceği düşüncesi ile %55,2'si hastalık durumunda hekime gitmeden, % 40,8'i tanıdık tavsiyesi ile reçetesiz şekilde ilaç almaktadır. Ankete katılanların %45,2'si ise benzer şikâyetler söz konusu olduğuna ilaç tavsiye etmektedir. En sık reçetesiz temin edilen ilaç grubu ortalama %80,4 ile ağrı kesici/ateş düşürücü amaçla kullanılan analjeziklerdir. Ülkemizde farklı bölgelerde farklı yıllarda yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamıza paralel şekilde en sık reçetesiz alınan ilaç grubunun analjezikler olduğu görülmektedir (5, 6, 8-10). Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu 3'e göre de 2014 yılı için en çok elden satılan (reçetesiz) ilaç grubu %41,01 ile analjeziklerdir. Gene aynı raporda elden satılan ilk 20 ilaç listesinde bulunan 13 ilaç analjezik ilaç grubundadır (11). Bu durumun analjeziklerin kolay erişilebilir olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Analjezik ilaçlardan sonra öğrencilerin reçetesiz olarak temin ettikleri/ tavsiye ettikleri ilaç grupları sırayla soğuk

**Tablo 4.** SA ve SAD grubu öğrencilerinin ilaç kullanım alışkanlıkları açısından karşılaştırması

		SAD %	SA %	p
Evde bulunan ilaç tekrar kullanılmak istendiğinde ilk bilgiyi kimden alırsınız?	Hekim	17,5	31,9	0,0005
	Arkadaş/Aile	27,2	15,3	0,0005
Hastalık durumunda kime danışsınız?	Eczacı	12,6	19,6	0,0050
Hekimin vermiş olduğu ilaçları ne şekilde kullanırsınız?	Şikayet geçene kadar	41,1	26,3	0,0005
Grip, nezle, soğuk algınlığı gibi şikayetlerde muayene olmadan antibiyotik kullanır mısınız?	Evet	33,8	13,1	0,0005
İlacın kullanımı ile ilgili bilgileri ve olası yan etkileri nereden öğrenirsiniz?	Kullanma talimatı	45,0	48,5	>0,05
	Hekim	29,1	28,3	>0,05
Basında tanıtılan sağlık ürünlerini nasıl kullanırsınız?	Kullanmam	47,0	40,4	0,0050
	Hekime danışırım	32,5	40,4	0,0050
	Eczacıya danışırım	7,3	16,2	0,0050
Ağrı kesici ihtiyacınız olduğunda nasıl temin edersiniz?	Evde bulunan stoktan	20,5	31,3	0,0005
İlacın aç/tok kullanımı ile ilgili bilgiyi	Doktordan öğrenirim	38,4	22,2	0,0005
	Eczacıdan öğrenirim	58,3	72,7	0,0005

SAD: Sağlık Alanı Dışı Fakültelerde eğitim alan öğrenciler; SA: Sağlık Alanında eğitim alan öğrenciler

algınlığı ilaçları, vitaminler, kas-eklem ağrısı ilaçları ile antibiyotiklerdir. Yapılan diğer çalışmalarda ve Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu 3'de de öncelikli olarak reçetesiz temin edilen ilaç grupları aynı dağılım kalıbını göstermektedir (4, 5, 8, 9, 11). Akılcı ilaç kullanımı ile ilgili çalışmalar yıllara göre değerlendirildiğinde antibiyotiklerin reçetesiz temininde azalma görülmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığının antibiyotiklerin temininde yaptığı düzenleme ve toplumda antibiyotiklerin akılcı kullanımı için yürütülen farkındalık çalışmalarının bu anlamda etkili olduğu görülmektedir. Antibiyotiklerin reçetesiz temin oranı azalmış olmakla birlikte gerekli olabileceği düşüncesi ile ve hastalık durumunda hekime gitmeden alınan ilaçlar arasında antibiyotik cevabının bulunması, farkındalığın artmasına rağmen akılcı olmayan antibiyotik kullanımının devam ettiğini düşündürmektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde SA grubunun SAD grubuna ve EF grubunun EFD-SA grubuna kıyasla ilaç temin etme davranışı açısından daha akılcı davranmaktadır. Bu bulgu, akılcı ilaç kullanımı prensipleri çerçevesinde SA ve EF grubu öğrencilerinin farmakoloji ve farmakoloji ile ilgili derslerde daha yoğun bir eğitim almalarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

İlaç kullanım alışkanlıkları, akılcı ilaç kullanımında önemli bir belirleyicidir. Bu çerçevede, sağlık alanında eğitim alan grubun daha akılcı davrandığı gözlenmektedir. Evde bulunan ilaçların tekrar kullanılması durumunda sağlık alanı dışında eğitim gören öğrenciler ilk bilgiyi hekim ve eczacıdan ziyade arkadaş/aile/yakın'dan edindiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca bu gruptaki öğrencilerin grip, nezle, soğuk algınlığı gibi aslında viral kö-

kenli olan enfeksiyonlarda muayene olmadan antibiyotik kullanım oranı %33,8 olup Yılmaz ve ark. Tarafından 2008'de yayınlanan çalışmada bulunan oranla (%35,5) örtüşmektedir (7). Aynı durumlarda antibiyotik kullanım oranı SA öğrencilerinde %13,1'dir (Tablo 4). Bu oran beklediğimizden yüksek olmakla birlikte aldıkları eğitim sayesinde SAD grubuna göre daha akılcı davranmaları açısından sevindiricidir.

Arkadaş/aile/yakın tavsiyesi ile soğuk algınlığı ilaçlarının (p=0,0005), kas - eklem ağrısı ilaçlarının (p=0,0005) ve antibiyotiklerin (p=0,0050) kullanım oranı SAD grubunda daha anlamlı olarak yüksektir. Bu sonuçlar genel olarak yorumlandığında akılcı olmayan ilaç kullanımı davranışının SAD grubunda daha belirgin olduğu ve Farmakoloji /Akılcı ilaç kullanımı dersi alan öğrencilerin daha rasyonel davrandıkları söylenebilir. Ancak SA grubu, soğuk algınlığı ilaçlarını SAD grubuna kıyasla daha fazla tavsiye etmektedirler (p=0,0005).

Bulgular eczacının bir sağlık/ilaç danışmanı olması açısından değerlendirildiğinde ise, eczacının bu rolünün tam olarak benimsenmediği görülmektedir. Ancak SAD grubuna kıyasla SA grubu eczacılardan danışmanlık hizmetini daha yüksek oranda aldıkları gözlenmektedir.

Evde bulunan ilaçların tekrar kullanılması, hastalık, yan etki ile karşılaşma durumlarında ve ilaç kullanma süreleri bakımından eczacıya danışma oranları EFD-SA grubunda EF grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür (p=0,0005). Basında tanıtılan sağlık ürünlerinin kullanımını ile ilgili eczacıya danışan EFD-SA oranı ise sadece %1,7'dir.

**Tablo 5.** EF ve EFD-SA öğrencilerinin ilaç kullanım alışkanlıkları açısından karşılaştırması

		EF %	EFD- SA %	p
Evde bulunan ilaç tekrar kullanılmak istendiğinde ilk bilgiyi kimden alırsınız?	Eczacı	46,2	13,6	0,0005
	Arkadaş/Aile	2,6	20,3	0,0005
Hastalık durumunda kime danışsınız?	Hekime	46,2	85,0	0,0005
	Eczacı	48,7	0,0	0,0005
Hekimin vermiş olduğu ilaçları ne şekilde kullanırsınız?	İlaç bitene kadar	28,2	21,7	0,0005
	Şikâyetim geçene kadar	5,1	40,0	0,0005
	Hekimin önerdiği süre kadar	48,7	38,3	0,0380
	Eczacının önerdiği süre kadar	17,9	0,0	0,0005
İlacın kullanımı ile ilgili bilgileri ve olası yan etkileri nereden öğrenirsiniz?	Eczacı	43,6	10,0	0,0005
	Hekim	25,5	30,0	0,005
	Kullanma Talimatı	33,3	58,3	0,0005
İlaç yan etkisi ile karşılaştığınızda nasıl davranırsınız?	Hekime başvururum	48,7	86,5	0,0005
	Eczacıya başvururum	48,7	5,0	0,0005
	İnternetten bakarım	12,8	6,7	0,0005
Basında tanıtılan sağlık ürünlerini nasıl kullanırsınız?	Hekime danışırım	23,1	51,7	0,0005
	Eczacıya danışırım	38,5	1,7	0,0005
	Kullanmam	33,3	45,0	0,0350
Ağrı kesici ihtiyacınız olduğunda nasıl temin edersiniz?	Reçete ile eczaneden	25,6	46,7	0,0005
	Reçetesiz eczaneden	59,0	20,0	0,0005

EF: Eczacılık Fakültesi Öğrencileri; EFD-SA: Eczacılık Fakültesi dışındaki Sağlık Alanı öğrencileri

Toklu ve Demirdamar (12) tarafından yapılan araştırmada da AİK ve probleme dayalı farmakoterapi derslerinin EF öğrencilerinde reçete karşılama sürecini iyileştirdiği saptanmıştır. Bu iyileşme hem akılcı ilaç kullanımının yaygınlaşmasını hem de eczacının danışmanlık rolünü pekiştirmektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığınca 1990'ların sonunda "Akılcı İlaç Kullanımını" geliştirmek üzere eğitici ve öğretici olarak farmakologlara AİK eğitimlerinin verilmesi ile başlayan süreci takiben 1996'da Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı bünyesinde Akılcı İlaç Kullanımı dersi Tıp fakültesi müfredatına girmiştir. Takip eden yıllarda çeşitli üniversitelerin Tıp ve Eczacılık fakültelerinde ders programları ve içeriklerinde AİK kavramına yer verilmiş, mezunlara da meslek içi eğitimler düzenlenmiştir (13). "Ulusal Akılcı İlaç Kullanımı Eylem Planı 2014-2017" ile özellikle sağlık alanında eğitim veren (Tıp, Eczacılık ve Yardımcı Sağlık Personeli yetiştiren) fakültelerde lisans,

yüksek lisans ve doktora ders ve tezlerinde "Akılcı İlaç Kullanımı"na yer verilmesi ve multidisipliner bir eğitim modeli geliştirilmesi konusunda üniversiteler sorumlu kurum/kuruluş olarak belirlenmiştir (3). Çeşitli yıllarda ve değişik bölgelerde yapılmış benzer çalışmalar incelendiğinde toplum genelinde akılcı ilaç kullanımı farkındalığının arttığı gözlenmektedir. Bu noktaya gelinmesinde "Ulusal Akılcı İlaç Kullanımı Eylem Planı 2014-2017" çerçevesinde yapılan uygulamaların etkili olduğu açıktır.

Çalışmamızda akılcı ilaç kullanımı ve bu perspektif çerçevesinde verilen farmakoloji ve farmakolojiyle ilgili dersleri alan öğrencilerin akılcı ilaç kullanımı ilkelerine daha uyumlu hareket ettiği, sağlık alanında eğitim alan öğrencilerin ilaç kullanımı açısından daha rasyonel davrandıkları görülmektedir.

Çalışmanın bir diğer sonucu da eczacıların sağlık/ilaç danışmanı rolünün yeterince benimsenmediğidir. İlaçların kullanımı ile

ilgili olarak öğrenciler eczacıya danışmak yerine arkadaş/aileye danışmakta veya internete başvurmaktadır.

Bu araştırmada, aldıkları eğitim ile en yüksek düzeyde akılcı ilaç kullanımı davranışı sergilemiş olan eczacılık fakültesi öğrencilerinin, eczacıların toplum gözündeki danışman rolünü ön plana çıkarma ve akılcı ilaç kullanımını destekleme ve geliştirme bakımından etkili olacakları öngörülmektedir. Bu kapsamda sadece akılcı ilaç kullanımının değil, eczacının danışmanlık hizmetinin de önemini vurgulayan eğitim ve çalışmaların artmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Fen, Sosyal ve Girişimsel Olmayan Sağlık Bilimleri Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmaya katılanlardan onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Denetleme - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Analiz ve/veya Yorum - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Literatür Taraması - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Yazan - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Eleştirel İnceleme - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmanın finansal destek almadığını bildirmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Istanbul Yeni Yüzyıl University Science, Social and Non-Interventional Health Sciences Studies.

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from the subjects who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Supervision - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Data Collection and/or Processing - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Analysis and/or Interpretation - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Literature Search - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Writing - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.; Critical Reviews - E.Ş., N.D., B.Ö., E.K., Ş.B., G.B.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Rational Drug Use. Erişim Adresi: [https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/en/](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/)
2. Akıcı A, Alp Fİ, Dülger GA, Elçioğlu K, Gümüşel B, Gündüz Ö ve ark. Serbest Eczanelerde İlaç Sunumu Sürecinde Karşılaşılan Sorunlar: Akılcı İlaç Kullanımı Yönünden Değerlendirme. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi 2009; 29: 75-80.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014- 2017. Erişim Adresi:
4. Yılmaz M, İltuş Kırbıyıkçıoğlu F, Ariç Z, Kurşun. Bir Diş Hekimliği Fakültesi Hastanesine Başvuran
5. Yapıcı G, Balıkcı S, Uğur Ö. Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuranların ilaç kullanımı konusundaki tutum ve davranışları. Dicle Tıp Dergisi 2011; 38: 458-65. [CrossRef]
6. Uskun E, Uskun SB, Öztürk M, Kişioğlu AN. Sağlık Ocağına Başvuru Öncesi İlaç Kullanımı. STED 2004; 13: 451-4.
7. Yılmaz E, Yılmaz E, Karaca F, Uçar S, Yüce T. Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin İlaç Kullanma Durumlarının İncelenmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2008; 3: 69-83.
8. Pirinççi E, Bozan T. Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin Akılcı İlaç Kullanım Durumları. Fırat Tıp Dergisi 2016; 21: 129-36.
9. Karakurt P, Hacıhasanoğlu R, Yıldırım A, Sağlam R. Üniversite Öğrencilerinde İlaç Kullanımı. TAF Preventive Medicine Bulletin 2010; 9: 505-12.
10. Önder E, Koçia O, Öztürk S, Sabuncu Z, Soyutemiz Ö, Altıntaş H. Yunus Emre Sağlık Ocağı Bölgesinde Yaşayan 18 Yaş ve Üstü Bireylerin Ağrı Kesici Kullanımı ve Bu Konudaki Bazı Bilgilerin Saptanması. Hacettepe Toplum Hekimliği Bülteni 2002; 23: 16-28.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu -3. 2014.
12. Toklu HZ, Demirdamar R. The evaluation of prescription dispensing scores of the pharmacy students before and after the problem-based "rational drug use" course: Results of the two years' experience. Marmara Pharmaceutical Journal 2013; 17: 175-80. [CrossRef]
13. Toklu HZ. Eczacılık Uygulamalarında Akılcı İlaç Kullanımı. Türkiye Klinikleri J Pharmacol Special Topics 2015; 3: 74-83.