

ISSN 1305 - 4953
e-ISSN 2587 - 1579

OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 46 Sayı/Issue 5 Eylül/September 2024

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE

Sahibi (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Sorumlu Müdür (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Editör

Prof. Dr. Pınar YILDIZ

Editör Yardımcıları

Dr.Öğr.Üyesi Fazma Nazlı DURMAZ ÇELİK

Dil Editörü

Prof.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Biyoistatistik Editörü

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Etik Editörü

Doç. Dr. Nilüfer DEMİRSOY

Yayın Kurulu

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Doç.Dr.M. Fatih ÖNSÜZ

Doç.Dr. Aslı KAVAZ TUFAN

Doç.Dr.Yavuz Vehbi TOKGÖZ

Doç.Dr.Mehmet Özgür PINARBAŞLI

Doç.Dr.Mustafa Emin ÇANAKÇI

Doç.Dr.Elif GÜNDOĞDU

Doç.Dr.Muhammet DURAL

Prof.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN

Doç.Dr. Evin KOCATÜRK

Doç.Dr.Ebru KARAKOÇ

Doç.Dr.İmran Gökçen YILMAZ

KARAMAN

Dr.Öğr.Üyesi Emel TEKİN

Dr.Öğr.Üyesi Ata ÖZEN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru

ERZURUMLUOĞLU

Dr.Öğr.Üyesi Hasip KAHRAMAN

Öğr.Gör.Dr.Burcu ORTANCA

Danışma Kurulu

Prof.Dr.Armağan
İNCESULU,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cemal CİNGİ,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. Demet İLHAN
ALGIN,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Dilek CEYHAN,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Fatih YAŞAR,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Hilal KAYA
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.İlknur AK
SİVRİKOZ,Eskişehir,Türkiye
Doç. Dr. Muhammed
DURAL,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr. Nurdan ACAR,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Selçuk
DİŞİBEYAZ,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. M. Surhan ARDA,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Tufan ÖGE,
Eskişehir,Türkiye

Aida HASANOVIC, Bosnia and
Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU,İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

Prof.Dr.Bilgin
KAYGISIZ,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cüneyt
ÇALIŞIR,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Didem
ARSLANTAŞ,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi.Emre
ÖZKARA,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr.Gülcan GÜLEÇ,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Hüseyin Haluk
GÜRSOY,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Merih ÖZGEN,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Nazife Şule Yaşar
BİLGE,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Nurettin
ERBEN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Sevilhan
ARTAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Tuba
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep KÜSKÜ
KİRAZ,Eskişehir,Türkiye

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE,İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

Yazarları Bilgilendirme

Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır. Klinik ve deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler, editöre mektup ve tıp alanında klinik haber olmak üzere hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda dört kez çıkarılır.

Derginin dili Türkçe/İngilizce dir. Yazıların dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olması ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekmektedir.

Makalelerin formatı VANCOUVER Reference Style Guide kurallarına göre düzenlenmelidir ([https:// openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf](https://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf)).

Sunulan yazı öncelikle yayın kurulu tarafından kabul veya reddedilir. Kabul edilen yazılar yayın kurulu tarafından belirlenen çift-kör, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine göre en az iki hakem tarafından değerlendirilir. Son karar dergi Yayın Kurulu'nundur. Yayın Kurulu'nda derginin inceleme aşamaları:

- 1- Editör sekreteri tarafından teknik inceleme (benzerliklerin denetlenmesi)
- 2- Baş Editör tarafından inceleme: [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 3- Bölüm Editörü tarafından inceleme,
- 4- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 5- İki ya da daha fazla hakem tarafından inceleme,
- 6- Bölüm Editörü tarafından değerlendirilme,
- 7- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek veya kabul etmek],
- 8- Taslak hazırlama
- 9- DOI numarası atama ve
- 10- Yayınlama aşaması

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

Yazılar bir başvuru mektubu ile gönderilmeli ve bu mektubun sonunda tüm yazarların imzası bulunmalıdır. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da ayni yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yazı kabul edildiği takdirde bütün basım, yayım ve dağıtım hakları (copyright) Osmangazi Tıp Dergisine devredilmiş olur.

Etik

Osmangazi Tıp Dergisinde yayınlanmak amacıyla gönderilen deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için etik kurul onay raporu gereklidir. Bakınız: (http://uvvt.ulakbim.gov.tr/tip/icmj_08.pdf).

(Sayfa 5-6, 8-9).

Yazım Kuralları

Özgin makaleler en fazla 3000; derlemeler en fazla 4000 kelime olmalı; olgu sunumları ise 1600 kelimeyi geçmemelidir.

Yazılar; A4 kağıdı boyutuna uygun olarak, sayfanın her iki kenarında yaklaşık üçer santim boşluk bırakılacak şekilde 1,5 satır aralığı ile Times New Roman yazı tipinde yazılmalı ve 12 font büyüklüğünde olmalıdır.

Özgin Makaleler; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Analizler, Tartışma ve Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu bildirimi, Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Bildirisi, Tartışma ve Sonuç, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

Editöre mektup, son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili ya da bir makale ile ilişkisi olmayan ancak kişinin bilgi ve deneyimlerini aktarmak amacıyla yazılmış en fazla 1000 kelimelik yazılardır. En fazla iki yazar tarafından hazırlanır ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

Başlık Sayfası

Bilimsel yazının başlığı, Türkçe ve İngilizce olarak sadece ilk harf büyük olacak şekilde alt alta yazılmalı ve tek ya da iki satırlık bir isim olmalıdır.

Yazar(lar)

Başlık sayfasının hemen altına yazarların açık olarak adı-soyadı, ünvanları, çalıştıkları kurum ile çalışmanın yapıldığı kurum belirtilmelidir. İletişim kurulacak yazarın posta adresi ile telefon numarası ve e-posta adresleri yazılmalıdır. Ayrıca derginin ön yüzünde kullanılmak üzere Türkçe ve İngilizce kısa başlık yazılmalıdır.

Özet

Başlık sayfasından sonra ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en az 200, en fazla 250, olgu bildirileri için en az 100, en fazla 150 kelimedenden oluşan bir özet bulunmalıdır. Araştırma Makaleleri için yazılacak özet amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç olmak üzere yazılmalıdır. Türkçe özetin altında aynı düzende yazılmış İngilizce özet yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altında en az 4 anahtar kelime verilmelidir.

Şekil ve Fotoğraflar

Fotoğraf ve şekiller ayrı bir dosya halinde gönderilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir dosyaya, şekil numarası bildirilerek yazılmalı ve şekil numaraları metin içinde mutlaka

belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütülme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır. Resim, şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Yazar başka kaynaktan aldığı resim, şekil, grafik ve tablolar için telif hakkı sahibi kişi ve kuruluşlardan izin almalı ve yazı içinde bunu belirtmelidir. Yazı içinde ilaçların veya aletlerin özel isimleri kullanılamaz.

Tablolar

Ayrı bir dosyaya çift aralıklı olarak yazılmalı, tablo içinde enine ve boyuna bölme çizgileri kullanılmamalıdır. Her tablonun üzerine numara ve başlık yazılmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Bakınız:

<http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>

Örnekler:

Tek yazarlı kitap:

Yazar Soyadı, adı baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak). Yayın yeri: Yayınevi/ Matbaa adı.

Comfort A. A good age. London: Mitchell Beazley; 1997.

Çok yazarlı kitap:

Birinci yazar soyadı ve adının baş harfi. 2. yazar soyadı ve adının baş harfi., 7.ci yazar soyadı ve adının baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak).

Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

- Madden R, Hogan T. The definition of disability in Australia: Moving towards national consistency. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 1997.

Sadece elektronik basılı kitap:

- Reid DB. Australasian association of doctors' health advisory services. Med J Australia [serial online]. 2005 [cited 2006 Mar

28];182(5):255. Available from: Health and Medical Complete.

Tek yazarlı makale:

Yazar soyadı, adının baş harfi. (Yıl). Makale başlığı, dergi adı (italik yazılacak), cilt(sayı), başlangıç sayfasın sayfa.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

Çok Yazarlı Makale: Yazar sayısı 6 ve üstünde ise ilk 3 yazar yazıldıktan sonra et al ifadesi eklenmelidir.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

Bildiriler, Konferans Notları

Chasman J, Kaplan RF. The effects of occupation on preserved cognitive functioning in dementia. Poster session presented at: Excellence in clinical practice, 4th Annual Conference of the American Academy of Clinical Neuropsychology; 2006 Jun 15-17; Philadelphia, PA.

İletişim

Editör Sekreteri:

Yeşim ÇELİKKANAT

Adres: Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 26480

Eskişehir, Türkiye

Tel: +90 222 239 29 79 / 4489

Fax: +90 222 239 37 72

e-Posta: otd@ogu.edu.tr

Dergi web sayfası:

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

Basımevi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi

Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Meşelik

Yerleşkesi, Eskişehir

Tel: +90 222 239 37 50 / 3105

Fax: +90 222 229 30 47

e-mail: esogugrafik@gmail.com

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ / OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE



ULAKBİM TR Dizin (<https://cabim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizinde-dizinlenen-dergi-listesi/>)

OpenAIRE (<https://explore.openaire.eu>)

DRJI (<http://olddrji.lbp.world>)

Türk Medline (<http://www.turkmedline.net/degilistesi.php?journal=348>)

Google Scholar (<https://scholar.google.com.tr/>)

BASE (<https://www.base-search.net>)

tarafından indekslenmektedir.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

Sayfa

666-674

“Tıp ve Sanat” Dersi İle İlgili Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Görüşleri: Nitel Bir Araştırma

İlgaz Akdoğan , Hayriye Dilek Akdoğan

675-680

Mid-Term Functional Outcomes Of Arthroscopic Rotator Cuff Repair In Patients With Or Without Frozen Shoulder: A Single-Center Retrospective Cohort Study

Erdi Özdemir , Osman Çömez , Halil Kekeç , Selçuk Korkmazer , Yılmaz Ergişi

681-688

The Effect of Scan Length on Effective Dose in Emergency Brain CT Scans in Pediatric Patients

Emre Emekli , Elif Zoroğlu Altınkaya

689-699

The Consistency Between Motor Repertoire of Low Birth Weight/Preterm Infants and Results of Cranial Ultrasound Evaluation: A Cross-Sectional Study

Cansu Akleylek , Filiz Tuna , Hande Özdemir , Yasemin Karal , Hakan Tuna

700-710

Clinical Correlations of ADHD Symptoms with Anxiety, Depression, and Self-Esteem in Medical Students: A Cross-Sectional Study

Murat Eyüboğlu , Büşra Durmuş , Ali Ercan Altınöz , Damla Eyüboğlu

711-719

Pedriatrik Palyatif Bakımda Yatan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Şefika Aldaş , Özlem Ersoy , Şanlıay Şahin

720-728

Evaluation of Osteoporosis Risk and Awareness in Women Aged 45 and Over Admitted to a University Hospital

Mine Tepetaş , Alaettin Ünsal , Ali Kılınç , Sevda Sungur , Zehra Akdağ , Erman Kavlu , Didem Arslantaş

729-734

Retrospective Evaluation of Children with Immunoglobulin A Deficiency

Halil Onur Öcal , Sinem Aslan , Hulya Anıl , Ayben Leblebici , Koray Harmancı

735-746

Investigation of Vaspin and Visfatin -4689G/T Gene Polymorphisms in Alopecia Areata Patients

Fulya Yukcu , Raziye Akcılar , Nazlı Dizen Namdar , Sevgi Kocyigit Sevinc

747-758

Epidemiological Evaluation of Next-Generation Sequencing and MLPA Results in Patients with a Presumptive Cystic Fibrosis Diagnosis

Sezin Canbek , Murat Hakkı Yazar , Metin Eser , Hakan Yazan

759-769

Immunohistochemical Investigation of P16 Expression in Curettage Biopsies

Aslıhan Yurtkal , Müjde Canday , Hatice Beşeren

770-774

Deprem Sonrasında Enkaz Altında Kalan Hastalarda Gelişen Ogilvie Sendromu

Güven Erdoğan , Güvenç Diner , Samed Sayar , Sinan Aslan , Sezgin Sevim

775-780

Marmara Bölgesinde Yaşayan Atopik Çocukların Aeroalerjen Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

Ömer Akçal , Gizem Atakul

781-786

Okülofasiyal Plastik ve Orbital Cerrahide İngilizce ve Türkçe Dil Çeşitliliğinin Yapay Zeka Chatbot Performansına Etkisi: ChatGPT-3.5, Copilot ve Gemini Üzerine Bir Çalışma

Eyüpcan Şensoy , Mehmet Çıtırık

787-794

Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinin Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Konusundaki Farkındalığının Değerlendirilmesi

Görkem TEKİN, Gizem ÇALIŞKAN, Nesrin SARUHAN KÖSE

Olgu Sunumları/ Case Reports

795-800

Lupus Nefriti ile Karışan Visseral Leishmaniasis Olgusu

Zehra Karacaer , Ayberk Melih Kapıcı , Gülden Yılmaz , Cemal Bulut , Mesudiye Bulut , Haydar Zengin , Emre Tekgöz

801-806

Difficulties in Differentiation of Endolymphatic Sac Tumor That Extends Into Pontocerebellar Angle from Metastatic Tumors

Ganime Çoban , Nurhan Şahin , Mustafa Hatiboğlu , Ayşe Aralaşmak

807-812

Understanding Igg4 Related Orbital Disease: A Rheumatologist's Perspective

Dilara Bulut Gökten , Rıdvan Mercan

Derleme/ Review

813-831

Uygulamalı ve Klinik Psikolojide Yazı Terapisinin Kullanımı

Fatih Bal

Research Article / Araştırma Makalesi

“Tıp ve Sanat” Dersi İle İlgili Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Görüşleri: Nitel Bir Araştırma
Opinions of Medical Faculty Students About the "Medicine and Art" Course: A Qualitative Research

¹İlgaz Akdoğan, ²Hayriye Dilek Akdoğan

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.
² İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Özet: Tıp eğitiminin temel amacı olan “iyi hekim” yetiştirmek için sanat önemli bir araçtır. Sanat hekimlerin hem hastalarını hem kendilerini daha iyi anlamak ve mesleki uygulamalarda hastalarına daha yararlı olmak için kullanılabilen bir öğedir. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi 2022-2023 Eğitim-Öğretim Yılı Dönem-1’de ilk olarak seçmeli “Tıp ve Sanat” dersi uygulanmıştır. Dersin içeriği sanatın temel bileşenlerinin (resim, edebiyat, sinema, müzik, heykel, mimari) tıp ile ilişkisinin incelenmesi şeklinde planlanmıştır. Bu çalışmanın amacı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde uygulanan “Tıp ve Sanat” dersi ile ilgili öğrenci görüşlerini incelemektir. Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem-1’de seçmeli olarak uygulanan Tıp ve Sanat dersini 2022-2023 Eğitim-Öğretim Yılında alan toplam 20 öğrenciden, bir eğitim öğretim yılı sonrasında (Dönem-2’deki) gönüllü 8 öğrenci ile nitel araştırma metodlarından yarı yapılandırılmış odak grup görüşmesi yöntemiyle görüşleri alınarak gerçekleştirilmiştir. Odak grup görüşmesine gönüllü olan öğrenciler katılmış ve görüşme yaklaşık bir saat sürmüştür. Öğrencilere sanatın temel bileşenleri ile tıp ilişkisi ve ders içeriği ile ilgili 8 adet soru yöneltilmiştir. Öğrenci yanıtlarının, farklı bakış açılarının olduğunu görmek, serbest tartışma ortamında düşüncelerini söyleyebilmeleri, hasta ve hasta yakınlarının psikolojilerini anlamada sanatın önemi, doktor hasta iletişimde hastanın duygularını dikkate alma gibi konulara yoğunlaştığı gözlenmiştir. “Tıp ve Sanat” dersi ile ilgili öğrencilerin olumlu düşüncelerinin olduğu, odak grup görüşmesindeki yanıtların empati geliştirme, kişisel gelişim ve geniş düşünme becerileri gibi dersin amaçları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Tıbbi çalışma alanlarına dâhil edilen sanatın, tıbbın konusu olan insanın biyopsikososyal olarak ele alınması anlayışına katkı sunduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tıp ve Sanat; Tıp Eğitimi; Tıp Öğrencilerinin Görüşleri; Odak Grup Görüşmesi.

Abstract: Art is an important tool for educating "good physicians", which is the main purpose of medical education. Art is a component used by physicians to better understand both their patients and themselves and to be more useful to their patients in their professional practices. Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, the elective "Medicine and Art" course was first implemented in the 1st Term of the 2022-2023 Academic Year. The content of the course is planned to examine the relationship between the basic components of art (painting, literature, cinema, music, sculpture, architecture) and medicine. The aim of this study is to examine student opinions about the "Medicine and Art" course implemented at Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine. This study was conducted using semi-structured qualitative research methods with a total of 20 students who took the medicine and arts course, which was applied as an elective in the first term of Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, in the 2022-2023 Academic Year, with 8 volunteer students after one academic year (in term 2). Their opinions were collected by focus group interview method. Volunteer students participated in the focus group interview and the interview lasted approximately one hour. 8 questions were asked to the students about the relationship between the basic components of art and medicine and the course content. It was observed that student responses focused on issues such as seeing that there are different perspectives, being able to express their thoughts in a free discussion environment, the importance of art in understanding the psychology of patients and their relatives, and taking the patient's feelings into consideration in doctor-patient communication. It is seen that there are positive developments in the subjects related to the "medicine and art" course, and the answers in the focus group interview are compatible with the objectives of the course, such as developing empathy, personal development and broad thinking skills. We think that art included in medical fields of study contributes to the understanding of the biopsychosocial approach to human beings, which is the subject of medicine.

Keywords: Medicine And Art; Medical Education; Opinions Of Medical Students; Group Focus Interview.

ORCID ID of the authors: IA. [0000-0003-3324-4629](https://orcid.org/0000-0003-3324-4629), HDA. [0000-0001-6864-4839](https://orcid.org/0000-0001-6864-4839)

Received 22.05.2024

Accepted 18.07.2024

Online published 24.07.2024

Correspondence: İlgaz AKDOĞAN– Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
e-mail: ilgazakdogan@yahoo.com

1. Giriş

Tıp eğitiminin temel amacı “iyi hekim” yetiştirmektir. Doktor vücudun nasıl çalıştığıyla ilgili tıbbi bilgileri edinir, temel mekanizmaları anlar, hastalık süreçlerini irdeler, bilimsel araştırma sonuçları doğrultusunda hastaları için en uygun tedaviye karar verme süreçlerini bilir ve uygular. Bununla birlikte, bu bilimsel yaklaşımın, Hipokrat’ın “hastalık yok, hasta var” aforizmasındaki vurgusu gibi bireysel olarak hastayla ilgilenirken her hastaya ve klinik duruma göre uyarlanması gerekir. Doktor, hastanın biyopsikososyal bir varlık olduğunu akılda tutarak bu bilimsel kanıtları ve becerileri uygulayabilecek anlayışlı, iletişime açık, etik duyarlılığa sahip ve hümanist olmalıdır. İyi bir doktor aynı zamanda kendi bilgisine, değerlerine ve empati gücüne dayalı olarak hastaların yaşamlarındaki sorunlarına ve içeriğine ilişkin içgörü ve duyarlılık geliştirmelidir (1). Ayrıca doktorlar sanatı kendi mesleki uygulamalarının ve tıp mesleğinin aynası olarak görebilirler. Tıbbi çalışmaya dâhil edilen sanat ve insani bilimler, tıbbın konusu olan insanın bir bütün olarak yararlı bir şekilde ele alınmasını sağlar (2).

Uygulanan tıp ve sanat derslerinin temel hedefleri, sanatın kişisel ve mesleki gelişime nasıl bir kaynak olabileceğini, aynı zamanda sanatın hasta deneyimlerine ve tıp pratiği uygulamalarına sosyal, kültürel ve tarihsel bağlamda bir iç görü kaynağı olduğunu göstermektedir (3). Tiyatro, şiir, öykü, resim, müzik ve benzeri tüm sanat dallarının, tıbbın sanatsal yanına ilişkin duyarlılığının artmasında kolaylaştırıcı rol oynadığı bildirilmiştir (4,5). Tıp eğitiminde edebi metinlerin kullanılmasının, öğrencilerin tam olarak ifade edemeyebilecekleri duyguları tanımlayarak, hastaları ve klinik durumlarını farklı bakış açılarından görmelerine yardımcı olabildiği bir araç olduğu bildirilmektedir (6).

Amerika Birleşik Devletleri’ndeki (ABD) tıp fakültelerinde 2004 yılında yapılan bir araştırmada sanatın müfredattaki yeri değerlendirilmiş ve çalışmaya alınan 83 fakültenin 71’inde (%85) sanatın içinde yer aldığı bir kurs/ders veya aktivitenin var olduğu tespit edilmiştir (7). ABD’de 100 tıp

fakültesi dekanı tarafından doldurulan bir anket aracılığıyla yapılan çalışmada, tıp fakültelerinde mevcut olan sanatla ilgili etkinlikleri incelenmiş, bu tıp fakültelerinden 21 tıp fakültesinde sanatla ilgili zorunlu dersler, 42 tıp fakültesinde seçmeli dersler ve 89 tıp fakültesinde ise sanatla ilgili ders dışı etkinlikler sunulduğunu tespit edilmiştir (8).

Tıp eğitiminde sanatın hekim eğitiminde önemli işlevleri bulunmaktadır. Bunlar, hastaların ilk karşılaşmada verdikleri gözlemsel bulgularını daha iyi tanımlama becerisine sanatın görsel ve estetik yönü ile katkı sağlaması, biyomedikal gözlemin yanı sıra insani duygu ve düşünmenin tanımlanması, kendini ifade etme becerisinin geliştirilmesi olarak sıralanabilir. Hekimler veya hekim adayları, sanat yoluyla bireysel farklılıkları özümserler; düşünme, empati yeteneği ve dil becerilerini geliştirirler; hastalar tarafından gösterilen duygu ve tepkilere yönelik daha duyarlı bir bakış açısı ile hastalıkları daha iyi tanımlayabilirler; tedavi, iyileşme ve takip süreçlerini daha iyi yönlendirebilirler. Hastaların tıbbi öykülerini, emosyonel durumlarını, gereksinimlerini daha iyi anlamak ve ağrı, acı, morbidite ve mortalite gibi kavramları daha iyi tanımak için de sanattan yararlanılabilir (9).

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi 2022-2023 Eğitim-Öğretim Yılı Dönem-1’de seçmeli olarak uygulanan Tıp ve Sanat dersinin amacı, tıp fakültesi öğrencisinin sanatın temel bileşenlerini öğrenerek tıp ve sanat arasındaki bağlantıyı kurmasını, böylece iyi bir doktor olmak için sanattan yararlanmasının yolunu açmaktır. Bu ders bağlamında sanat eserleri, eserlerin yaratıcıları, önemli sanat akımları incelenerek tıbbın sanat ile ilişkisi ön plana çıkarılmaya çalışılmış, böylece öğrencilerin geniş ve bütüncül düşünebilen, empati yeteneği gelişmiş öğrenciler olmasına yardımcı olunmaya çalışılmıştır.

Dersin içeriği sanatın temel bileşenlerinin (resim, edebiyat, heykel, sinema, müzik, mimari) tıp ile ilişkisinin incelenmesidir. Bu bağlamda tıp ve resim içeriğinde resim sanatının önemli eserlerinden bazıları

incelendi, yapıldıkları dönem, sanat akımları, ressamlarının yaşamı hakkında bilgi sahibi olundu. Tıp ve sinema başlığında doktorluk kavramı, insana saygı, iletişim, hasta yakını olma empatisini geliştiren temalı filmler izlendi. Tıp ve edebiyat başlığında toplumda doktor olmak konulu romanlar okundu ve tartışıldı. Hastane mimarisi ile ilgili farkındalık yaratılmaya ve heykel sanatına anatomik bakış kazandırılmaya çalışıldı. Ders başlıkları (14 hafta) ve ders konusunun amacı Tablo 1’de verilmiştir. İlk derste tıp sanat ilişkisi irdelendi ve konu başlıkları öğrencilere paylaştırıldı, her ders tartışması için sorumlu öğrenciler belirlendi. Konu tartışmalarına tüm öğrencilerin katılımı sağlandı. Öğrencilerin ölçme ve değerlendirme sürecinde kendi konularını hazırlama, sunma ve tartışmalara aktif olarak katılımlarının değerlendirilmesi ile yapıldı.

Nitel araştırma metodlarından odak grup görüşmesi, grubu temsil edecek sayıda öğrenci ile yaklaşık bir saatlik sürede

belirlenen konuda katılanların görüşlerinin alındığı daha sonra bunların rapor haline getirildiği bir araştırma metodudur. Odak grup görüşmesi serbest, yarı yapılandırılmış ya da yapılandırılmış şekilde planlanabilir. Serbest metotta sadece konu başlığı verilirken, yarı yapılandırılmış görüşmede bazı konu başlıkları ile ilgili ilave sorular sorulabilir. Yapılandırılmış metotta ise gruba sorulan soruların tümü önceden belirlenmiştir. Görüşmede önemli nokta, katılımcıların özgün bakış açılarını belirlemedir. Yanıtların analizi sırasında da gözlemler objektif olarak aktarılmalıdır. Veriler doğrudan alıntılar şeklinde yapılabilir (10-13).

Bu çalışmanın amacı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesinde seçmeli olarak uygulanan “Tıp ve Sanat” dersini alan öğrencilerin ders ile ilgili görüşlerini nitel araştırma metodlarından yarı yapılandırılmış odak grup görüşmesi ile incelemek ve dersin etkinliğini araştırmaktır.

Tablo 1. Tıp ve Sanat dersi konuları.

Sanatın Tıp ile İlişkisi	Ders Konusu	Eser Sahibi	Ders Konusunun Amacı
Tıp ve Sanat Tıp ve Resim	Tıp ve Sanat İlişkisi “Yıldızlı Gece” tablosunun incelenmesi	Ressam: Vincent Van Gogh	Sanatın tıpta kullanım alanları Görsel inceleme, ressamın yaşamı ve hastalıklarının ruhsal yönü
Tıp ve Resim	“Çılgık” tablosunun incelenmesi	Ressam: Edvard Munch	Görsel inceleme, başkalarının acılarını anlama ve sanatın ifade tarzı
Tıp ve Resim	“Belleğin Azmi (Eriyen Saatler)” ve “Guernica” tablolarının incelenmesi	Ressamlar: Salvador Dali ve Pablo Picasso	Görsel inceleme, ressamların yaşamının eserlerine yansımaları, zaman, savaş, ölüm temaları
Tıp ve Sinema	“Patch Adams” filmi ve tartışma	Yönetmen: Tom Shadyac	Doktorluk kavramı, diğerkâmlık, etik
Tıp ve Sinema	“The Doctor” filmi ve tartışma	Yönetmen: Randa Haines	Doktorluk kavramı, doktor hasta ilişkisi, empati, içgörü geliştirme
Tıp ve Sinema:	“Fil Adam” filmi ve tartışma	Yönetmen: David Lynch	Engelli bireylere doktorun ve toplumun yaklaşımı, insana saygı
Tıp ve Sinema:	“Lorenzo’nun Yağı” filmi ve tartışma	Yönetmen: George Miller	Hasta yakını olma, hasta ve hasta yakını ile iletişim
Tıp ve Sinema:	“Coda” filmi ve tartışma	Yönetmen: Sian Heder	Toplumsal ve kültürel kodlarda engelli olma
Tıp ve Edebiyat	“Şahika” romanı ve irdelenmesi	Yazar: Archibald Joseph Cronin	Doktorun kişisel gelişimi, toplumda liderlik rolü, tıp etiği
Tıp ve Edebiyat	“Veba” romanı ve irdelenmesi	Yazar: Albert Camus	Salgın, afet yönetimi, doktorun toplumsal rolü
Tıp ve Heykel	Heykel Sanatına Anatomik Bakış, Heykel Sanatının	Michelangelo ve Bernini’nin bazı	Üç boyutlu objelere anatomik ve sanatsal yaklaşım, tıpta

Tıp ve Mimari	Tarihçesi, Müze ziyareti Hastane mimarisi	eserleri Tarihteki hastane örnekleri (Asklepionlar, Selçuklu Dönemi darüşşifaları vb.), modern hastane örnekleri	görsel sanatlardan yararlanma Hastane mimarisi, organizasyonu, sağlık çalışanlarının rollerini anlama, takım çalışmasının önemi
Tıp ve Müzik	Müzikle terapi		Tedavinin psikolojik yönü, bütüncül tıp

2. Gereç ve Yöntem

Çalışma nitel araştırma metotlarından yarı yapılandırılmış grup odak görüşmesi ile yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem-1’de seçmeli olarak uygulanan Tıp ve Sanat dersini 2022-2023 Eğitim-Öğretim Yılında alan toplam 20 öğrenciden (11 Kız, 9 Erkek), bir eğitim öğretim yılı sonrasında (Dönem-2’deki) gönüllü 8 tanesi ile (3 Kız, 5 Erkek) yaklaşık bir saat süren grup odak görüşmesi ile gerçekleştirildi.

Çalışmanın Etik Kurul izni Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan alınmıştır (Protokol No: 2023/66, Tarih: 11.04.2023). Çalışma aynı zamanda ders ile ilgili geri bildirim / geri dönüt bağlamında ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi akreditasyon süreci

program değerlendirmesi kapsamında bir çalışma olduğu için Tıp Fakültesi Dekanlığının bilgisi dâhilinde yapılmıştır. Odak grup görüşmesi kayıt altına alınmış, yanıtlar görüşme sırasında da not edilmiş ve bulgular kısmında başlıklar halinde sunulmuştur.

3. Bulgular

Çalışma grubu için bir yıl önce Tıp ve Sanat dersinden başarılı olan öğrenciler tercih edilmiştir. Böylece öğretim üyesi ile görüşme etkisi bertaraf edilmiştir. Görüşme önceden duyurulmuş, görüşme yeri ve saati belirtilmiştir. Görüşme öncesi odak grup görüşmesinin nasıl olacağı konusunda açıklama yapılmış, Etik Kurul İzni alındığı belirtilmiş, görüşmenin kayıt altına alınacağı ve bulguların bilimsel çalışmada kullanılacağı konusunda öğrenciler bilgilendirilmişlerdir.

Soru-1: Tıp ve Resim ve Heykel sanatının tarihçesi dersleri hakkında ne düşünüyorsunuz, bu derslerin gelecekte hastalarınızı daha iyi gözlemede yardımcı olacağını düşünüyor musunuz?

Öğrenci: Bize bu resim hakkında ne düşünüyorsunuz, ne dikkatinizi çekiyor diye sorulduğunda birçok arkadaşım çok farklı yanıtlar verdiler. Bu beni çok şaşırttı, farklı bakış açılarının olduğunu gördük. Resim ve heykel bu farklı bakış açılarını geliştirmiş oldu.

Öğrenci: Aynı tabloya baktık ama farklı şeyler gördük.

Öğrenci: Fikrimizin sorulması ve böyle bir ortam iyi oldu. Özgür ve rahat biçimde düşüncelerimizi söyleyebildik.

Öğrenci: İleride hastalarla ilgili bulguları da tartışacağız, bu tartışma ortamı farklı bakış açıları ve görüşlerin ortaya konması açısından yararlı oldu.

Soru-2: Tıp ve Sinema dersleri hakkında ne düşünüyorsunuz, bu derslerin empati yeteneğinizi geliştirdiğini düşünüyor musunuz?

Öğrenci: Ben hasta yakınlarının da etkilendiğini filmlerle fark ettim.

Öğrenci: Hastanın çevresinin psikolojisi ve hastanın psikolojisini anlamamız gerekiyor.

Öğrenci: İletişim çok önemli hastanın psikolojisini anlamamız gerekiyor.

Öğrenci: Emir vererek konuşmak yerine, durumu eşitlemek gerekiyor, hastanın seviyesine inmek gerekiyor doktor olarak.

Öğrenci: Biz sadece doktor değil aynı zamanda insanız. Hastanın duygu ve düşünceleri nedir bilmek lazım.

Öğrenci: Özellikle hekimlik ile ilgili filmler farklı pencerelerden bakmamı sağladı. Ufkumu genişletti.

Soru-3: Tıp ve Müzik dersleri hakkında ne düşünüyorsunuz, müziğin hasta tedavisinde yardımcı bir unsur olarak kullanılabileceğini düşünüyor musunuz?

Öğrenci: Müzik tarihte her zaman psikolojik olarak kullanılıyordu. Derste tarihteki örnekleri konuşmuştuk. Günümüzde de hastanın sevdiği müzikleri tedavide kullanmak çok yararlı olur.

Öğrenci: Kesinlikle daha etkin kullanılmalı, müziğin tıpta çok az kullanıldığını düşünüyorum.

Soru-4: Tıp ve Edebiyat dersleri hakkında ne düşünüyorsunuz, edebiyat eserlerinin (romanların) insanların ve hastalarımızın ruhsal durumunu anlamada yardımcı olacağını düşünüyor musunuz?

Öğrenci: Evet kesinlikle romanların insanları anlamada etkisi var diye düşünüyorum.

Öğrenci: Bir doktorun kaleminden çıkan romanlar daha iyi olur diye düşünüyorum. Bu romanları araştırıyorum, onları okumaya çalışıyorum. Biz de aynı zorluklarla karşılaşacağız çünkü. Bilgisizlikle mücadele edeceğiz, yanlış anlaşılmalara uğraşacağız, bunun için doktor yazarları okumak iyi olur.

Öğrenci: Arkadaşlarımın okuduğu kitaplardan bahsetmesi beni etkiledi. Mesela arkadaşımın derste, okuduğunu söylediği “Körlük” romanında körlük beyaz olarak tarif edilmişti, bu beni çok etkiledi ve o kitabı bende okudum.

Öğrenci: Evet arkadaşlarımın okuduğu kitapları merak ettim, alıp ben de okudum.

Öğrenci: Kitaplar hakkında konuşmak çok ilgimi çekti. Bir yazarın kitabından bahsedilmişti (Veba romanı), onu okuduktan sonra yazarın başka kitaplarını da okudum.

Soru-5: Hastane mimarisi dersleri hakkında ne düşünüyorsunuz, hastane mimarisinin başlıca özelliklerini bilmeniz doktorluk hayatınızdaki hastane organizasyonlarında yardımcı olacağını düşünüyor musunuz?

Öğrenci: Bu yıl Özel Çalışma Modülünde Radyoloji ile ilgili bir konu seçtim. Radyolojinin çalışma ortamları için bu dersin çok yararı oldu. Nasıl olması gerektiği ile ilgili öğretim üyesi hocalarımla bile konuştum.

Öğrenci: Bu dersten sonra hastanelere bakışım değişti. Daha bahçesine girdiğimde nasıl olması gerektiği ile ilgili fikirler oluşturuyorum.

Öğrenci: Ben de yönlendirme tabelası var mı, asansörler nerede diye bakıyorum, hasta ulaşabilir mi diye bakıyorum.

Soru-6: Sanatçıların yaşam öykülerini bilmeniz, onları rol model olarak almanızın insanlara ve hastalara yaklaşımınızı olumlu yönde etkileyeceğini düşünüyor musunuz?

Öğrenci: Sanatçıların yaşamlarının rol model alınması konusunda çekincelerim var. Bence eserleri ile yargılamalıyız onları.

Öğrenci: Rol model almak değil de, yaşamlarının eserlerini çok fazla etkilediğini anlamış oldum. Yaşamları izler bırakıyor ve bunlar yapıtlarında bir şekilde ortaya koyuluyor.

Öğrenci: Çok ilginç yaşam öyküsü olan sanatçılar varmış, bunu anladım dersteki sunumlarda.

Soru-7: Sanatın doktorluk yaşamınızda karşınıza çıkabilecek zorlukları tanımada (klinikte) yardımcı olacağını düşünüyor musunuz, bu dersin kişisel gelişiminize yararı olduğunu düşünüyor musunuz?

Öğrenci: Bu ders beni çok etkiledi, kesinlikle beni geliştirdi.

Öğrenci: Etkilemese burada olmazdım. Görüşlerimize önem vermeniz çok değerli benim için.

Öğrenci: İlk topluluk önünde konuşmamı bu derste yaptım. Herkes dikkatle ve saygıyla dinledi. Karşı fikir söyleyen bile saygılıydı. Böyle bir ortam hoşuma gitti.

Öğrenci: Benim sanatla ilişkim azdı. Şimdi nerede bir resim, bir heykel görsem inceliyorum, araştırıyorum.

Soru-8: Tıp ve Sanat dersi için görüşleriniz ve önerileriniz.

Öğrenci: Kesinlikle seçmeli olmamalı herkes bu dersi almalı bence, zorunlu olmalı.

Öğrenci: Her yıl olmalı bu ders diye düşünüyorum. Bu fakülteye gelen herkesin görmesi gereken bir ders.

Öğrenci: Muazzamdı. Hekim olarak nasıl empati kurulacağını, sanatın tıpta ne kadar etkili olduğunu daha iyi anlamamı sağladı. Bu ders gibi insan ruhunu besleyen, dinlendiren bir seçmeli ders şart.

Öğrenci: Bazı antik kentlerden, heykellerden bahsetmiştik, birlikte müze ziyaret etmiştik. Çok etkilenmiştim. Gezilerin artırılması gerekir, antik kentler olabilir başka müzeler olabilir, görmek daha iyi oluyor.

Öğrenci: Tıp ve sanat dersi sayesinde daha ince, daha anlayışlı düşünüyorum. İleride hastalarım karşı sadece ilaç yazıp göndermek yerine dertlerine ortak olmak, empati yapmak ve gözlerinin içine bakarak onlara yanlarında olduğumu hissettirmek istiyorum.

Öğrenci: Edebiyat dersleri artabilir, tıp ve edebiyat derslerinde sadece sorumlu öğrenciler değil tüm grup o kitapları okuyabilir. Şiir okunabilir, hekim şairler araştırılıp onlardan örnekler okunabilir.

Öğrenci: Hastane mimarisi dersi için hastane ziyaret edilebilir.

Öğrenci: Dersler her yıl olamıyorsa, Tıp ve Sanat Öğrenci Topluluğu kurulabilir.

4. Tartışma

Odak grup görüşmesinde sorulara verilen yanıtlar analiz edildiğinde, öğrencilerin özellikle ilk soruya verilen özgür tartışma ortamının sağlanması, sanat eserleri üzerine yapılan yorumların farklı olmasının bakış açılarını genişlettiğini düşünmelerinin dersin amaçları ile uyumlu olduğu söylenebilir. Serbest tartışma ortamının hastaların bulgularının tartışıldığı ortama benzetilmesi dikkat çekicidir. Sinema ile ilgili yanıtlarda

hastanın ve hasta yakınlarının duygu ve düşüncelerinin anlaşılması, empati yapmanın ve doğru iletişimin önemi vurgulanmaktadır. Öğrenciler müziğin tedavide daha fazla kullanılmasını istemektedirler. Benzer deneyimler ve zorluklar yaşayacaklarını düşündükleri için doktor yazarların kitaplarını okumanın önemli olduğunu düşünmektedirler. Hastane mimarisi dersi için hastane ziyaretinin planlanması öneriler arasında yer almıştır. Dersin kişisel gelişimlerine katkı yaptığı yorumunun yanı sıra dersin zorunlu olması, her yıl devam etmesi, her yıl programa konamıyorsa Tıp ve Sanat Öğrenci Topluluğunun kurulması önerilmiştir.

Literatür araştırıldığında “tıp ve sanat” başlığındaki yayınların daha çok ders programı, ders içeriği, dersin gerekliliği ve hangi sanat eserlerinin incelendiğine odaklanıldığı görülmektedir (3, 14). Bizim çalışmamız dersin içeriğini tartışmanın yanı sıra öğrenci görüşlerini içeren bir çalışma olarak planlanmıştır. “Tıp ve sanat” başlığındaki ders ya da seminerler dizisi vb. ile ilgili öğrencilerin görüşlerini değerlendiren çalışma sayısı azdır. Lazarus ve arkadaşları İngiltere’de Warwick Tıp Fakültesinde yaptıkları çalışmada seçmeli tıp ve sanat temelli ders sonrasında öğrencilerden geri bildirim alınmış ve bu etkinliğin öğrencilerin kişisel gelişimine katkısı olduğu yönünde sonuç bildirmişlerdir (15). Lee ve arkadaşları Kore’de kendi fakültelerinde mezuniyet öncesi tıp eğitiminde tıbbi temalı film ve edebiyat kursunu başlatmışlar ve kurs sonunda öğrencilerin sunum, tartışma, iletişim ve birlikte çalışma becerilerini geliştirdiklerini belirten geri bildirimler verdiklerini bildirmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda öğrenciler yaptıkları sunumların kendilerine olan güveni arttırdığına dair görüş belirtmişlerdir. Yine derslerin, hasta ile iletişimin öneminin farkına varmalarına neden olduğunu söylemişlerdir.

He ve arkadaşları 2015-2017 yılları arasında Texas Southwestern Üniversitesi Tıp Fakültesinde seçmeli “Tıp ve Sanat” dersi alan 65 öğrenci üzerinde yaptıkları çalışmada öğrencilere uyguladıkları anket yanıtlarını, gözlem becerilerinin gelişmesi; empati geliştirme yoluyla sosyalleşme ve kişisel gelişime katkı; şefkatli ve yargılayıcı olmayan

bir bakış açısı benimsemek; karmaşık problem çözümede işbirliği ve tükenmişlikte azalma şeklinde bir kategorizasyona tabi tutmuşlardır. Sonuçta sanatın, profesyonel becerileri öğretmek, kişisel gelişmeyi ve sosyalleşmeyi teşvik etmek ve tükenmişliği önlemek için kullanılabilmesi yorumunu yapmışlardır. Sanatla anlamlı bir ilişki, gözlemci, empatik ve çok yönlü hekimler geliştirmede önemli bir rol oynayabilir görüşünü belirtmektedirler (17). Elder ve arkadaşlarının ABD Cincinnati Üniversitesi Tıp Fakültesinde seçmeli olarak Tıp ve Sanat dersini alan 17 öğrenci ile yaptıkları anket çalışmasında dersin tıbbi gözlem, tanımlama, yorumlama ve müdahale becerilerini geliştirdiği, ayrıca kişisel gelişime katkıda bulunduğu sonucuna ulaşmışlardır (18). Bizim çalışmamızın bulguları ele alındığında öğrencilerin empati, geniş ve farklı düşünme becerisi, kişisel gelişime katkı konularına vurgu yaptıkları dikkat çekmektedir.

Shapiro ve arkadaşlarının 2000–2001 yılında tıp ve sanat eğitimi alan tıp fakültesi dönem 1 öğrencilerinden (n = 22) 16’sına pre-test ve post-test (ön test-son test) uygulanarak sayısal bir skala ile hastalar ve doktorlarla ilgili şiir ve roman okumanın ve tartışmanın tıp öğrencilerinin kendi mesleki gelişimleri için insani bilimlerin önemini anlamalarını ve empati kurmalarını önemli ölçüde artırıp artırmayacağını değerlendirmek için yapılan çalışmada empati ve davranışsal skala (quantitative measures of empathy and an attitudes-toward-the humanities scale) skorları karşılaştırılmıştır. Bulgular, tıp ve edebiyatın, öğrencilerin kendileri tarafından bildirilen empatinin belirli yönleri üzerinde önemli ve anlamlı bir etki oluşturabileceğini ve insani bilimlere karşı tutumlarını olumlu yönde etkileyebileceğini göstermiştir (19). Shapiro ve arkadaşları bunun profesyonel gelişimde faydalı bir araç olduğu ve edebiyata dayalı bir kursun (eğitimin) tıp eğitiminde insani bilimlerin değeri için öğrencilerin daha fazla empati kurmasına katkıda bulunabileceği sonucuna ulaşmışlardır (19). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde öğrenciler edebiyat eserlerinin (romanların) insanları anlamada yardımcı olacağını düşünmektedirler. Ayrıca, doktor yazarları daha fazla okumak istediklerini belirtmişlerdir.

Dünyadaki örneklere bakıldığında tıp ve sanat derslerinin daha çok tıpta insan bilimleri programları içinde uygulandığı görülmektedir. Tıpta insan bilimleri, tıp ve sağlık özelinde insan deneyimlerini kaydeden ve yorumlayan tarih, edebiyat, sanat, felsefe, arkeoloji, etik, hukuk, sosyoloji ve psikoloji gibi alanlardaki sistematik çalışmaların tümüne verilen isimdir (20). Tıpta insan bilimleri kapsamında bazı programlar bir edebi ya da sanat eserinin incelenmesi ve yorumlanması ya da müze, tarihi mekân vb. yerlerin ziyaretleri şeklinde olmaktadır. Örneğin, Norveç Oslo Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp ve sanat, tıp ve mimarlık, tıp ve müzik gibi başlıkların yanı sıra tıp ve görsel sanatlar başlığı ile bazı tarihi önemi olan resim tabloları öğrencilere yorumlatılmaktadır (3).

Bu çalışmalarda içerik olarak öykü, şiir ve romanların yanı sıra sinema, tiyatro ve bazı ünlü resimlerin incelemesi öne çıkmaktadır (21). Texas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi İnsani Bilimler Enstitüsü ile tıpta insan bilimleri bölümlerine sahip birçok Amerikan tıp fakültesinden biridir; burada hem hasta hem de toplumla ilgili olarak tıbbın etik yönlerini ve doktorun rolünü öğretmek ve tartışmak için şiirler, oyunlar, kısa öyküler, romanlar, sinema filmleri ve resimlerden yararlanan kapsamlı bir müfredat sunulmaktadır (22). Biz de ders programımızda ünlü ressamın tablolarının incelenmesi, sanat tarihinin ünlü heykellerini inceleme, arkeoloji müzesini ziyaret, sinema filmleri ve bazı romanların incelenmesi ve tartışılmasına yer verdik.

“Tıp ve sanat” başlığı altındaki tıp ve resim dersleri ile ilgili Reilly ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonucunda öğrencilerin bu ders sonucunda görsel düşünme stratejileri geliştirdiğini belirtmektedirler. “Bu resimde neler olmaktadır, bunu söylemenize neden olan ne görüyorsunuz, başka ne bulabilirsiniz” temel sorularından yola çıkarak yapılan değerlendirmelerinde tıp ve resim (görsel sanatlar) konularının öğrencilerin estetik gözlemleri ve muhakeme becerileri geliştirdiği göstermişlerdir (23). Tıp ve görsel sanatlar etkinliğinin hastayı gözleme, inspeksiyon, görsel düşünme ve muhakeme

becerisini geliştirdiği düşünülebilir. Bizler de ders içeriğinde yer alan tıp ve resim başlığında bazı ünlü ressamın tablolarını inceledik ve üzerinde tartıştık. Tablolar üzerine yapılan yorum ve tartışmaların yararlı ve ufuk açıcı olduğu konusunda öğrencilerin olumlu görüşleri bulunmaktadır.

Sonuçta, “insan” olma durumunu her yönüyle ele alan akademik disiplinlerden biri olarak sanat, yansıtma ve soyut düşünme yoluyla tıpta yeni ve geniş perspektifler sunabilir (9). Tıbbi çalışma alanlarına dâhil edilen insani bilimler ve sanat, tıbbın konusu olan insanın bir bütün olarak yararlı bir şekilde ele alınmasını sağlar ve böylece bütüncül (holistik) tıp anlayışına katkı sunar. Her hastanın psikolojik, duygusal, ruhsal ve fiziksel özelliklerinin tümü ayrılmaz bir şekilde bağlantılıdır. Öyleyse bireylerin değerleri, fikirleri ve imgeleri ile insan beden ve zihninin fiziksel olarak fonksiyonları ve disfonksiyonlarında eşit derecede etkilidir (2). Dolayısıyla hastayı ve insanı anlamının yolları çok çeşitlidir ve sanat bunların en etkililerinden biridir.

5. Sonuç

Tıp ve Sanat dersinin kazanımları arasında görsel ve işitsel dikkatin artırılması, empati yeteneğinin geliştirilmesi, iç görü oluşturulması, bütüncül yaklaşımın öğrenilmesi sayılabilir. Bizler “iyi hekim” olmanın insanı tüm yönleriyle anlamadan geçtiğini, biyopsikososyal yaklaşım için en uygun yollardan birinin sanat olduğunu düşünüyoruz. Nitel araştırma yöntemlerinden odak grup görüşmesi bulguları analiz edildiğinde, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem-1’de uygulanan seçmeli “Tıp ve Sanat” dersini alan dönem 2 öğrencilerinin geri dönütlerinin dersin amaç ve hedefleri ile uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışma tüm öğrencilere duyurulmuş ama sadece gönüllü olan öğrenciler odak grup görüşmesine katılmıştır. Ayrıca, çalışma sonuçları sadece bir yıllık sonuçları içermektedir, bu yüzden gelecek yıllarda da dersin etkinliği ve program değerlendirmesi bağlamında çalışmaların yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

- Goulston SJM. Medical education in 2001: the place of the medical humanities. *Internal Medicine Journal*. 2001;31:123-7.
- Bolton G. Medicine and literature: writing and reading. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2005;11(2):171-9.
- Frich JC, Fugelli P. Medicine and the Arts in the Undergraduate Medical Curriculum at the University of Oslo Faculty of Medicine, Oslo, Norway. *Academic Medicine*. 2003;78(10):1036-8.
- Shapiro J. Visual thinking strategies: a new role for art in medical education. *Fam Med*. 2005;37:250-2.
- Grant VJ. Making room for medical humanities. *J Med Ethics*. 2002;28:45-8.
- Shapiro J, Rucker L. Can Poetry Make Better Doctors? Teaching the Humanities and Arts to Medical Students and Residents at the University of California, Irvine, College of Medicine. *Academic Medicine*. 2003;78(10):953-7.
- Rodenhauser P, Strickland MA, Gambala CT. Art-related activities across US medical schools: a follow-up study. *Teaching and Learning in Medicine*. 2004;16:23.
- Strickland MA, Gambala CT, Rodenhauser P. Medical Education and The Arts: A Survey of U.S. Medical Schools. *Teaching and Learning in Medicine*. 2002;14(4):264-7.
- Akman M, Ünalın P, Kalaça S. Tıp Eğitiminde Sanatın Yeri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2009;40:1-5.
- Gülcan C. Nitel Bir Veri Toplama Aracı: Odak (focus) Grup Tekniğinin Uygulanışı ve Geçerliliği Üzerine Bir Çalışma. *Mersin Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü e-Dergisi*. 2021;4(2):94-109.
- Dömbekci HA, Erişen MA. Nitel araştırmalarda görüşme tekniği. *Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2022;22(2):141-60.
- Baltacı, A. Nitel araştırma süreci: Nitel bir araştırma nasıl yapılır? *Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2019;5(2):368-88.
- Çokluk Ö, Yılmaz K, Oğuz E. Nitel Bir Görüşme Yöntemi: Odak Grup Görüşmesi. *Kuramsal Eğitimbilim*. 2011;4(1):95-107.
- Skelton JR, Thomas CP, Macleod JAA. Teaching literature and medicine to medical students, part I: the beginning. *Lancet*. 2000;356:1920-2.
- Lazarus P, Rosslyn FM. The arts in medicine: setting up and evaluating a new special study module at Leicester Warwick medical school. *Medical Education*. 2003;37:553-9.
- Lee YM, Ahn DS. Medical-themed film and literature course for premedical students. *Medical Teacher*. 2004;26:53.
- He B, Prasad S, Higashi RT, Goff HW. The art of observation: a qualitative analysis of medical students' experiences. *BMC Medical Education*. 2019;19:234.
- Elder NC, Tobias B, Lucero-Criswell A, Goldenhar L. The Art of Observation: Impact of a Family Medicine and Art Museum Partnership on Student Education. *Fam Med*. 2006;38(6):393-8.
- Shapiro J, Morrison EH, Boker JR. Teaching Empathy to First Year Medical Students: Evaluation of an Elective Literature and Medicine Course. *Education for Health*. 2004;17(1):73-84.
- Akdoğan I, Özdel O, Akdoğan D, Topal K. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi tıpta insan bilimleri programının dönem 1 ve dönem 2 öğrencileri tarafından değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2016;9(1):39-44.
- Lancaster T, Hart R, Gardner S. Literature and medicine: evaluating a special study module using the nominal group technique. *Medical Education*. 2002;36:1071-6.
- Sweeney B. The place of the humanities in the education of a doctor. *British Journal of General Practice*. 1998;48:998-1102.
- Reilly JM, Ring J, Duke L. Visual Thinking Strategies: A new role for art in medical education. *Literature and the Arts in Medical Education*. 2005;37(4):250-2.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Aydın Menderes Üniversitesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 11 Onay Tarihi:11.04.2023).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: IA, HDA. Tasarım: IA, HDA. Veri Toplama veya İşleme: IA. Analiz veya Yorum: IA, HDA. Literatür Taraması: IA, HDA. Yazma: IA, HDA.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Mid-Term Functional Outcomes Of Arthroscopic Rotator Cuff Repair In Patients With Or Without Frozen Shoulder: A Single-Center Retrospective Cohort Study
Donuk Omuzu Olan ve Olmayan Hastalarda Artroskopik Rotator Manşet Onarımının Orta Dönem Fonksiyonel Sonuçları: Tek Merkezli Retrospektif Kohort Çalışması

Erdi Özdemir, Osman Çömez, Halil Kekeç, Selçuk Korkmaz, Yılmaz Ergişi

Karabük University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Karabük, Türkiye

Özet: Donuk omuzun eşlik ettiği rotator manşet yırtığı (RMY), ortopedistler için zorlu bir durumdur; çünkü RMY'ler sıklıkla ameliyat sonrası korunma gerektiren cerrahi onarımla tedavi edilirken, donuk omuzun tedavisi omuz eklemine hareket açıklığını yeniden sağlamak için fizik tedavidir. Bu patolojilerin aynı anda ortaya çıkması durumunda ideal tedavi konusunda fikir birliği yoktur. Çalışmanın temel amacı donuk omuz omuz eşlik eden veya etmeyen RMY onarımının orta dönem fonksiyonel cerrahi sonuçlarını karşılaştırmaktır. Ocak 2021 ile Ocak 2023 tarihleri arasında kurumumuzda tam kat RMY sebebi ile artroskopik onarım yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastalar artroskopik onarım sırasında donuk omuzu olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Donuk omuzlu hastalara genel anestezi altında manipülasyon yapıldı ve RMY onarımı öncesinde rotator intervalleri radyofrekans ile gevşetildi. Hastaların son kontrollerinde görsel analog ağrı skoru (VAS), ASES, Constant skoru ve University of California Los Angeles (UCLA) skorları karşılaştırıldı. Ortalama $23,9 \pm 2,7$ ay takip süresine sahip toplam 39 hasta (19 donuk omuz ve 20 donuk omuz olmayan) çalışmaya dahil edildi. Son takipte iki grupta ortalama VAS, ASES, UCLA ve Constant skorlarında istatistiksel fark yoktu. Bu çalışmanın bulguları, donuk omuz patolojisinin ameliyat sırasında ele alınması durumunda, ameliyat öncesi donmuş omuzun artroskopik RMY onarımı üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Adeziv Kapsülit, Omuz Artroskopisi, Omuz Sertliği, Rotator Kılıf

Abstract: Rotator cuff tear (RCT) accompanied by frozen shoulder is a challenge for orthopedic surgeons as RCTs are often treated with surgical repair which need protection of repair, whereas the treatment for frozen shoulder is physical therapy to restore the range of motion of the shoulder joint. There is no consensus for the ideal treatment if those pathologies occur at the same time. The primary aim of the study is to compare the mid-term functional surgical outcomes of RCT repair in patients with or without frozen shoulder. Patients who underwent arthroscopic repair for full-thickness RCT in our institution between January 2021 and January 2023 were retrospectively reviewed. Patients were divided into two groups: with or without frozen shoulder at the time of arthroscopic repair. Patients with frozen shoulder underwent manipulation under general anesthesia and their rotator interval was released with a radiofrequency prior to RCT repair. Patients' visual analog pain score (VAS), Constant score, ASES score, and University of California Los Angeles (UCLA) scores were compared at their latest follow-up. A total of 39 patients (19 frozen and 20 non-frozen shoulders) with a mean $23,9 \pm 2,7$ months of follow-up were included in the study. At the latest follow-up, there was no statistical difference in frozen and non-frozen groups in the mean VAS, ASES, UCLA, and Constant scores. The findings of the present study suggest that preoperative frozen shoulder does not have a negative impact on arthroscopic RCT repair, if frozen shoulder pathology is addressed during surgery.

Keywords: Adhesive Capsulitis, Shoulder Arthroscopy, Shoulder Stiffness, Rotator Cuff

ORCID ID of the authors: EÖ. [0000-0002-3147-9355](https://orcid.org/0000-0002-3147-9355), OÇ. [0009-0009-6152-6480](https://orcid.org/0009-0009-6152-6480), HK. [0000-0001-5813-0041](https://orcid.org/0000-0001-5813-0041), SK. [0000-0002-4720-9106](https://orcid.org/0000-0002-4720-9106), YE. [0000-0003-2456-6802](https://orcid.org/0000-0003-2456-6802)

Received 17.01.2024

Accepted 18.07.2024

Online published 31.07.2024

Correspondence: Erdi ÖZDEMİR– Karabük University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Karabük, Türkiye
e-mail: erdiozdemir@gmail.com

1. Introduction

Rotator cuff tears (RCT) are frequent pathologies around the shoulder region and the leading cause of shoulder dysfunction. Arthroscopic RCT has good to excellent success in the treatment of RCTs. Davey et al. reported in their systematic review that arthroscopic RCT repair has high patient satisfaction and satisfactory clinical outcomes at a minimum of 10 years of follow-up (1).

The incidence of primary frozen shoulder is reported as 2% to 5% in the general population (2). Frozen shoulder is associated with restriction in the range of motion (ROM) and pain depending on the stage of the disease. In addition, shoulder stiffness after arthroscopic RCT repair is well-known complication. Tauro et al. reported preoperative shoulder stiffness is associated with postoperative shoulder stiffness after arthroscopic RCT repair (3). Therefore, in patients suffering from RCT and Frozen shoulder simultaneously, previous literature recommended treatment of frozen shoulder first, and a delayed arthroscopic RCT repair (4). This staged approach causes a delay in the RCT treatment and patients often complain about long treatment periods. However, Sabzevari et al. reported recently that simultaneous surgical treatment of RCT and shoulder stiffness had comparable outcomes to the surgical treatment of RCT in patients without preoperative stiffness (5). Given those conflicting opinions regarding patients with RCT and frozen shoulder, there is no consensus in the literature regarding the optimum treatment for this shoulder pathology. The aim of this study was to compare the clinical outcomes of surgical treatment in patients with RCT and frozen shoulder and patients with only RCT in mid-term follow-up.

2. Materials and Methods

Patients who underwent arthroscopic rotator cuff repair in our institution between January 2021 and January 2023 were retrospectively reviewed after obtaining local ethic committee approval. A written informed consent was obtained from each patient. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Patients with a

partial rotator cuff rupture, had a previous history of shoulder surgery on the same side, aged below 18 years of age, had follow-up less than 12 months, had additional shoulder pathology including calcific tendinitis, superior labrum anterior-posterior lesion, and acromioclavicular or glenohumeral arthritis were excluded. The patients who met the inclusion criteria with full-thickness RCT were included in the study. The patients were divided into two groups whether they had frozen shoulder at the time of surgery or not. Patients who had restricted active assisted shoulder range of motion: less than 120° for forward flexion, less than 30° for external rotation, and less than the L3 level for internal rotation at the back, had visually identifiable limited active ROM compared to the contralateral shoulder were diagnosed with frozen shoulder (6).

Patients' demographics and past medical history data were obtained from our institutional electronic medical records system. Patients' visual analog pain scores (VAS), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) scores, University of California Los Angeles (UCLA) scores, and constant scores were compared at their latest follow-up. A post graduate year-3 (PGY-3) orthopedics resident who was blinded to the preoperative status of the patients performed the functional examination.

2.1. Surgical technique

Patients with frozen shoulder underwent manipulation under general anesthesia in the supine position. Then the lateral decubitus position was secured, and all the procedures were performed on that position under general anesthesia. All the patients with frozen shoulder had inflamed hyperemic capsules (Figure 1). Following the diagnostic shoulder arthroscopy (Figure 2), the rotator interval was released with a radiofrequency device in patients with frozen shoulder. Then the scope was administered to the subacromial space. A subacromial decompression was performed and the RCT was identified and repaired with the double-row technique. Following the repair, the stability of the repair was

confirmed with probe examination, then acromioplasty was performed.



Figure 1. Hyper inflamed rotator interval in frozen shoulder group.



Figure 2. Normal appearance of rotator interval in a patient in non-frozen shoulder group.

2.2. Post-operative rehabilitation

All the patients were treated with the same post-operative rehabilitation protocol. All patients were immobilized with an abduction brace for 4 weeks. Passive ROM exercises were initiated after 4 weeks. Once the full passive ROM was obtained, active ROM exercises were started. Strengthening exercises were started after 10 weeks.

2.3. Statistical analysis

Descriptive statistics were expressed as mean \pm standard deviation for continuous numerical variables, categorical variables were expressed as the number of patients and percentage. Distribution of variables was measured with the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical analysis was performed for continuous variables with student t-test and

Mann Whitney-U test when appropriate. Categorical variables were compared with Pearson Chi-square test. A priori power analysis was performed for the primary outcome (ASES score) according to the previous study by Jeong et al. Utilizing an alpha value of 0.05 and beta of 0.80, the estimated sample size required at least 16 patients per cohort or 32 total patients to obtain 0.8 actual power. Statistical analysis was performed with SPSS v23.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, v23.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Level of confidence was set at 0.05.

3. Results

A total of 39 patients met the inclusion criteria and were included in the study. There were 19

patients in the frozen shoulder group while there were 20 patients in the non-frozen shoulder group. The mean follow-up of the patients was 23.9 ± 2.7 months. There was no

statistical difference in the baseline demographics and the mean follow-up time of the groups. (Table 1)

Table 1. Demographics and mean follow-up time of the patients in both groups. (M: male, F: female, R: right, L: left)

	Frozen shoulder group (n=19)	Non-frozen shoulder group (n=20)	P value
Mean age (years)	63.1 ± 10.2	59.2 ± 7.6	0.258
Gender (M/F)	7/12	9/11	0.268
Side (R/L)	14/5	9/11	0.069
Mean follow-up (months)	23.4 ± 3.1	24.4 ± 2.3	0.184

Of the 19 patients in the frozen shoulder group at the latest follow-up, 9 patients were very satisfied, 7 patients were moderately satisfied, 1 patient was neutral, and 2 patients were dissatisfied. Of the 20 patients in the non-frozen shoulder group, 15 were very

satisfied, 5 were moderately satisfied, and there were no dissatisfied patients.

At the latest follow-up, there was no statistical difference in the mean VAS, ASES, UCLA, and Constant scores. (Table 2).

Table 2. Comparison of mean functional outcomes in both groups. (VAS: visual analog pain score, ASES score: American Shoulder and Elbow Surgeons Score, UCLA score: University of California Los Angeles scores)

	Frozen shoulder group (n=19)	Non-frozen shoulder group (n=20)	P value
Mean VAS pain score	2.4 ± 2.5	1.2 ± 1.7	0.101
Mean ASES score	72.8 ± 11.5	73.9 ± 8.8	0.967
Mean UCLA score	29.7 ± 8.1	32.0 ± 3.4	0.879
Mean Constant score	26.3 ± 8.2	27.1 ± 4.9	0.627

4. Discussion

Frozen shoulder is often associated with RCTs (7). There is a dilemma in the literature whether these two pathologies need to be addressed simultaneously or require staged intervention (8). The main finding of the present study was there was no statistical difference in functional outcomes between surgically treated RCTs accompanied by frozen shoulder and RCTs without frozen shoulder at mid-term follow-up. Therefore, it may not be necessary to stage the treatment of patients with RCT and frozen shoulder.

Preoperative frozen shoulder is a risk factor for postoperative shoulder stiffness, especially in the early postoperative period (3). The gold standard treatment for frozen shoulder is physical therapy. In recalcitrant cases, manipulation under anesthesia or arthroscopic capsular release is indicated (9). However, accompanying RCT struggles orthopedic surgeons in decision making as most RCTs require arthroscopic repair, but frozen shoulder can be treated with physical therapy. In addition, in the conservative treatment of frozen shoulder, aggressive physical therapy is

utilized while postoperative protection of RCT repair is recommended (10).

The effect of the presence of frozen shoulder at the time of RCT repair is controversial. Oh et al. their results in patients undergoing RCT repair with or without frozen shoulder at the time of arthroscopic repair surgery. Patients with frozen shoulder underwent manipulation under anesthesia and arthroscopic capsular release prior to RCT repair at the same surgical session. The authors reported no significant difference in postoperative pain scores and clinical outcomes in both groups (11). However, Jeong et al. compared the similar patient cohorts with Oh et al. and suggested patients undergoing RCT repair in the setting of frozen shoulder had similar active ROM but functional outcomes were lower in frozen shoulder group (6). The present study showed no statistical difference in both postoperative pain and functional scores.

The objective definition of frozen shoulder varies in studies examining the effect of frozen shoulder on the functional outcomes after arthroscopic RCT repair. Ho et al. assumed frozen shoulder as forward flexion $<135^\circ$ and abduction $<60^\circ$ (12), McGrath et al. defined forward flexion $<90^\circ$ and external rotation $<20^\circ$ (13). In the present study, the criteria in the diagnosis of frozen shoulder were $<120^\circ$ of forward flexion and $<30^\circ$ of external rotation, limited internal rotation less than L3 level, and any visually identifiable limited active ROM compared to the contralateral shoulder. We believe that different results regarding the effect of frozen shoulder in RCT repair may be due to different assumptions of frozen shoulder thresholds.

The natural course of frozen shoulder is classified into three phases. The first stage

includes “freezing stage” in which patients suffer from pain and stiffness that lasts around 6 months. The second stage is the “frozen stage” accompanied by mainly shoulder stiffness that lasts approximately 4 to 20 months. The third stage is the “thawing stage” constitutes pain relief and resolution of stiffness (14). Considering the phases and the inherent self-limiting nature of frozen shoulder and the similar outcomes at mid-term follow-up in both groups, we may argue that the presence of frozen shoulder does not affect the functional outcomes if the frozen shoulder is addressed surgically at the time of RCT repair.

This study has several limitations. This is a single-center retrospective study; thus, it carries the inherent limitations of this study design. The patient population is relatively small. Preoperative functional outcome scores were absent. The ROMs of the shoulders were not included in the outcomes, yet the functional outcomes scores were reported. Although we used the same double-row repair technique in all patients, the morphology of the RCTs may vary thereby the results may be affected. We acknowledge that frozen shoulder is not associated only with RCTs. However, in the present study, both groups had RCTs, but one of those two groups also had frozen shoulder symptoms at the time of surgery. In addition, the comorbidities of the patients were absent but the analysis of the effect of comorbidities on the frozen shoulder group was beyond the aim of the study.

In conclusion, the present study suggests that preoperative frozen shoulder does not have a negative impact on arthroscopic RCT repair, if frozen shoulder pathology is addressed during surgery.

REFERENCES

1. Davey MS, Hurley ET, Carroll PJ, Galbraith JG, Shannon F, Kaar K, et al. Arthroscopic Rotator Cuff Repair Results in Improved Clinical Outcomes and Low Revision Rates at 10-Year Follow-Up: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2023;39(2):452-8.
2. Griesser MJ, Harris JD, Campbell JE, Jones GL. Adhesive capsulitis of the shoulder: a systematic review of the effectiveness of intra-articular corticosteroid injections. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(18):1727-33.

3. Tauro JC. Stiffness and rotator cuff tears: incidence, arthroscopic findings, and treatment results. *Arthroscopy*. 2006;22(6):581-6.
4. Cho NS, Rhee YG. Functional outcome of arthroscopic repair with concomitant manipulation in rotator cuff tears with stiff shoulder. *Am J Sports Med*. 2008;36(7):1323-9.
5. Sabzevari S, Kachooei AR, Giugale J, Lin A. One-stage surgical treatment for concomitant rotator cuff tears with shoulder stiffness has comparable results with isolated rotator cuff tears: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017;26(8):e252-e8.
6. Jeong JY, Shim SB, Hong JH, Im W, Lee SM, Yoo JC. Effect of Preoperative Frozen Shoulder on Clinical Outcomes After Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Orthop J Sports Med*. 2020;8(7):2325967120934449.
7. Park HS, Choi KH, Lee HJ, Kim YS. Rotator cuff tear with joint stiffness: a review of current treatment and rehabilitation. *Clin Shoulder Elb*. 2020;23(2):109-17.
8. Zhang K, de Sa D, Kanakamedala A, Sheean AJ, Vyas D. Management of Concomitant Preoperative Rotator Cuff Pathology and Adhesive Capsulitis: A Systematic Review of Indications, Treatment Approaches, and Outcomes. *Arthroscopy*. 2019;35(3):979-93.
9. Challoumas D, Biddle M, McLean M, Millar NL. Comparison of Treatments for Frozen Shoulder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2029581.
10. Saltzman BM, Zuke WA, Go B, Mascarenhas R, Verma NN, Cole BJ, et al. Does early motion lead to a higher failure rate or better outcomes after arthroscopic rotator cuff repair? A systematic review of overlapping meta-analyses. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017;26(9):1681-91.
11. Oh JH, Kim SH, Lee HK, Jo KH, Bin SW, Gong HS. Moderate preoperative shoulder stiffness does not alter the clinical outcome of rotator cuff repair with arthroscopic release and manipulation. *Arthroscopy*. 2008;24(9):983-91.
12. Ho WP, Huang CH, Chiu CC, Lee CH, Chen CH, Leu TH, et al. One-stage arthroscopic repair of rotator cuff tears with shoulder stiffness. *Arthroscopy*. 2013;29(8):1283-91.
13. McGrath JP, Lam PH, Tan MT, Murrell GA. The effect of concomitant glenohumeral joint capsule release during rotator cuff repair--a comparative study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2016;25(5):714-22.
14. Pandey V, Madi S. Clinical Guidelines in the Management of Frozen Shoulder: An Update! *Indian J Orthop*. 2021;55(2):299-309.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Karabük University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 2023/1599, Date: 26.12.2023).

Informed Consent: The authors declared that A written informed consent was obtained from each patient.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: EÖ, YE, HK, OÇ, SK. Concept: EÖ, YE, HK, OÇ, SK. Design: EÖ, YE, HK, OÇ, SK. Data Collection or Processing: EÖ, YE, HK, OÇ, SK. Analysis or Interpretation: EÖ, YE, HK, OÇ, SK. Literature Search: EÖ, YE, HK, OÇ, SK. Writing: EÖ, YE, HK, OÇ, SK.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Research Article / Araştırma Makalesi

The Effect of Scan Length on Effective Dose in Emergency Brain CT Scans in Pediatric Patients
Çocuk Hastalarda Acil Beyin BT Çekimlerinde Tarama Uzunluğunun Etkin Doza Etkisi

Emre Emekli, Elif Zoroğlu Altınkaya

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

Abstract: The most significant source of human-made radiation is the radiation generated by techniques used in medicine nowadays. This study aimed to investigate the necessity of repetition of brain CT scans due to trauma in pediatric patients aged 0-6 in the emergency department, evaluate the adequacy of scan lengths, and assess the effect of the presence of a hand in the field of view on effective dose. Fifty-nine patients were evaluated in the study. Patients who underwent scanning beyond the vertex-C2 interval were recorded to have excessive scan length. Secondly, the presence of another person's limb (such as a hand) in the field of view to keep the patients for CT was recorded. Four groups were formed according to these parameters: group 1 (appropriate scan length, no hand), group 2 (appropriate scan length, hand present), group 3 (excessive scan length, no hand), group 4 (excessive scan length, hand present). The rate of images with non-diagnostic quality was determined to be 13.56%, and 54.34% had scan lengths longer than optimal. There was a statistically significant difference between groups in terms of ED1 and ED2 ($p=0.033$, $p<0.001$, respectively). Mean dose values were found to be higher compared to the literature. The analysis of ED values showed that excessive scan length increased the ED, whereas presence of a hand in the field of view did not show a significant difference. In conclusion, the study demonstrates that dose optimization in children is not optimally achieved in our hospital. These findings emphasize the importance of controlling radiation dose in this sensitive patient group.

Keywords: Brain CT, Child, Radiation dose, Imaging repetition, Dose optimization.

Özet: Günümüzde insan kaynaklı radyasyon kaynakların en önemlisi tıpta kullanılan tekniklerin ürettiği radyasyondur. Bu çalışmada acil serviste travma nedeniyle beyin BT çekimi gerçekleştirilen 0-6 yaş aralığındaki çocuk hastaların tetkilerinde çekim tekrarı gerekliliğinin araştırılması; tarama uzunluklarının uygunluğu, görüntü alanında el varlığının etkin doza etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 59 hasta değerlendirilmiştir. Vertex-C2 aralığından daha fazla tarama gerçekleştirilen hastalar tarama uzunluğu fazla olarak kaydedildi. İkinci olarak hastaların BT'de durması için görüntü aralığında başka bir insanın uzununun (el vb.) girip girmediği kaydedildi. Bu parametrelere göre dört grup oluşturuldu; grup 1 (tarama uzunluğu uygun, el yok), grup 2 (tarama uzunluğu uygun, el var), grup 3 (tarama uzunluğu fazla, el yok), grup 4 (tarama uzunluğu fazla, el var). Tanısal kalitede olmayan görüntülerin oranı %13,56 olarak belirlenmiş, %54,34'ünde ise tarama uzunluğu optimalden fazla bulunmuştur. Gruplar arasında ED1 ve ED2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,033$, $p<0,001$, sırasıyla). Ortalama doz değerleri literatürle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Hastaların gruplara ayrılması ve ED değerlerinin analizi, fazla tarama uzunluğunun ED'yi artırdığını, görüntüye el girmesinin ise anlamlı fark göstermediğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, çalışma, çocuklarda doz optimizasyonunun hastanemizde optimal sağlanamadığını göstermektedir. Bu bulgular, radyasyona duyarlı bu hasta grubunda radyasyon dozunun kontrol altında tutulmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beyin BT, Çocuk, Radyasyon, Tetkik tekrarı, Doz optimizasyonu

ORCID ID of the authors: EE. [0000-0001-5989-1897](https://orcid.org/0000-0001-5989-1897), EZA. [0009-0001-0432-2176](https://orcid.org/0009-0001-0432-2176)

Received 15.05.2024

Accepted 25.07.2024

Online published 29.07.2024

Correspondence: Emre EMEKLİ– Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

e-mail: emreemekli90@gmail.com

1. Introduction

There can be mentioned many effects of ionizing radiation on tissue and organ systems. However, these effects can be primarily categorized into two groups: stochastic effects and deterministic effects. Deterministic effects are the effects that occur due to excessive cell death secondary to radiation exposure. For these effects to occur, a certain threshold value must be exceeded. Examples of deterministic effects include acute radiation syndrome, erythema on the skin, tissue necrosis, cataracts, and suppression of bone marrow (1). On the other hand, no specific threshold value can be mentioned for the occurrence of stochastic effects. These effects emerge after a latent period following radiation exposure. Although the probability of these effects occurring increases with dose, there is no relationship between the severity or seriousness of the findings and the dose. Stochastic effects can be considered as cancer development and mutagenic-teratogenic effects (2).

The most significant source of human-made radiation is generated by medical techniques, notably computed tomography (CT), interventional radiological procedures, and nuclear medicine procedures nowadays (3). Our country is one of the most frequently using countries for diagnostic radiation sources (4). For these reasons, reducing society's exposure to radiation is crucial. Reducing unnecessary radiation exposure can be categorized into two main areas. The first is reducing unnecessary medical requests to eliminate patients' radiation exposure. Secondly, obtaining diagnostic quality images with the least possible radiation for patients requiring imaging is essential. Therefore, some measures to reduce dose include reducing repeat imaging, adjusting parameters such as pitch settings, tube potential, optimizing automatic tube current modulation, adjusting the scanning interval appropriately, and giving the patient an appropriate position (5). Considering the effect of radiation, children are more sensitive to radiation. Additionally, the possibility of movement during imaging and differences in body proportions compared to adults can lead to increased radiation exposure (6). In our

country, there is a lack of comprehensive data on the frequency and necessity of these imaging techniques, particularly in pediatric patients. Previous research has often overlooked the specific needs and vulnerabilities of children when it comes to radiation exposure. Moreover, there is a noticeable gap in national data and guidelines tailored to reduce unnecessary radiation exposure in pediatric imaging.

This study aimed to investigate the necessity of imaging repetition in brain CT scans performed on pediatric patients aged 0-6 years in the emergency department due to trauma. The appropriateness of scanning lengths and the effect of hand presence in the imaging field on effective dose were evaluated.

2. Materials and Methods

Prior to the study, approval was obtained from the Ethics Committee for Non-Interventional Clinical Research at Eskisehir University (Decision No: 33 Date: 27.02.2024).

Patients aged 0-6 years who underwent non-contrast brain CT examinations due to trauma were included in the study, conducted in the emergency department or pediatric emergency department of our hospital between October 1, 2023, and January 1, 2024. Children who were not within the specified age range, those who underwent imaging for reasons other than trauma during this period, and those for whom the DLP (Dose-Length Product) value could not be obtained were excluded from the study. All scans were performed on a 128-slice CT scanner (GE Optima).

Gender and age information of the patients were recorded. The images were re-evaluated by two radiologists with two and eight years of experience in radiology, respectively. Decisions were made through discussion and consensus. Brain CT images were assessed for diagnostic quality. Examinations that were not diagnostically optimal due to motion or artifacts were recorded as "image repetition required."

Patients were divided into four groups based on two criteria. Firstly, the starting (vertex,

etc.) and ending levels (C2-T1) of brain CT slices were recorded. Patients who had more scans beyond this range, as assessed by evaluating the optimal scanning interval from vertex to C2, were recorded as having excessive scan lengths. Secondly, the presence of another person's limb (e.g., hand) in the imaging field to keep patients still during CT was noted. Based on these parameters, four groups were created: group 1 (appropriate scan length, no hand presence), group 2 (appropriate scan length, hand presence), group 3 (excessive scan length, no hand presence), and group 4 (excessive scan length, hand presence).

Patients' DLP values were recorded. Effective dose (ED) calculation was performed using an internet-based calculation tool. Internet-based calculation tools are user-friendly applications that provide dose estimations by allowing users to input specific parameters such as age, body region, and DLP values. There are many internet-based dose calculation sites, some of which use different methods. In this study calculations were performed from a frequently used website (7). In this calculation application, parameters of 0 years for the 0-11 months group, 1 year for the 11-23 months group, and 5 years for the 24-71 months group were selected. Additionally, the body region was set as "head" for ED calculation. This calculation was referred to as ED1.

Furthermore, due to the potential increase in ED caused by excessive scan length in groups 3 and 4, as if performing a neck CT examination, a second calculation was performed selecting the body region as "head and neck" for these two groups. For groups 1 and 2, ED1 values were reused. These values were referred to as ED2.

2.1. Statistics

The normal distribution of the data was assessed using the Kolmogorow-Smirnov test. Non-parametric data were expressed as median (IQR). The relationship between ED values among the four groups was evaluated using the Kruskal Wallis H-Test. The comparison between each group was analyzed using the Mann-Whitney U test. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

A total of 59 patients who met the inclusion criteria during the study period were included. Of these patients, 20 were female and 39 were male. The average age was 23.5 (26) months for females, 42 (55) months for males, and 28 (55) months overall. Diagnostic quality was considered suboptimal and in need of repetition in 8 patients. The scan length was above normal in 32 patients, and the presence of hand was detected in the image field in 23 patients (Table 1).

Table 1. Distribution of patients according to scan length

Scan length	
Vertex-C2	27 (45.76%)
Vertex-C3	2 (3.39%)
Vertex-C4	14 (23.73%)
Vertex-C5	6 (10.17%)
Vertex-C6	1 (1.69%)
Vertex-C7	1 (1.69%)
Vertex-T1	4 (6.78%)
Vertex-T2	3 (5.08%)
Vertex-T3	1 (1.69%)

DLP was calculated as 839.24 (409.62) mGy-cm, ED1 as 4.164 (2.463) mSv, and ED2 as 5.3 (3.612) mSv. When evaluated with the Kruskal Wallis H test among groups, there were statistically significant differences in age, ED1, and ED2 (p=0.007, p=0.033,

p<0.001, respectively) (Table 2)(Figure). When the study group was evaluated in the age ranges of 0-1 year and 1-5 years, ED1 was calculated as 5.381 (3.864) mSv and 3.984 (1.36) mSv, respectively; ED2 was calculated

as 5.381 (4.685) mSv and 5.05 (3.2) mSv, respectively.

Table 2. Age and effective dose comparison of patients by groups

	Group 1 (n=17)	Group 2 (n=10)	Group 3 (n=19)	Group 4 (n=13)	p-values
Age (month)	67 (46)	18.5 (12)	47 (54)	25 (17)	0.007
Effective Dose 1 (mSv)	3.356 (1.218)	4.487 (2.707)	4.328 (1.472)	4.716 (2.458)	0.033
Effective Dose 2 (mSv)	3.356 (1.218)	4.487 (2.707)	6.167 (2.758)	6.72 (2.434)	<0.001

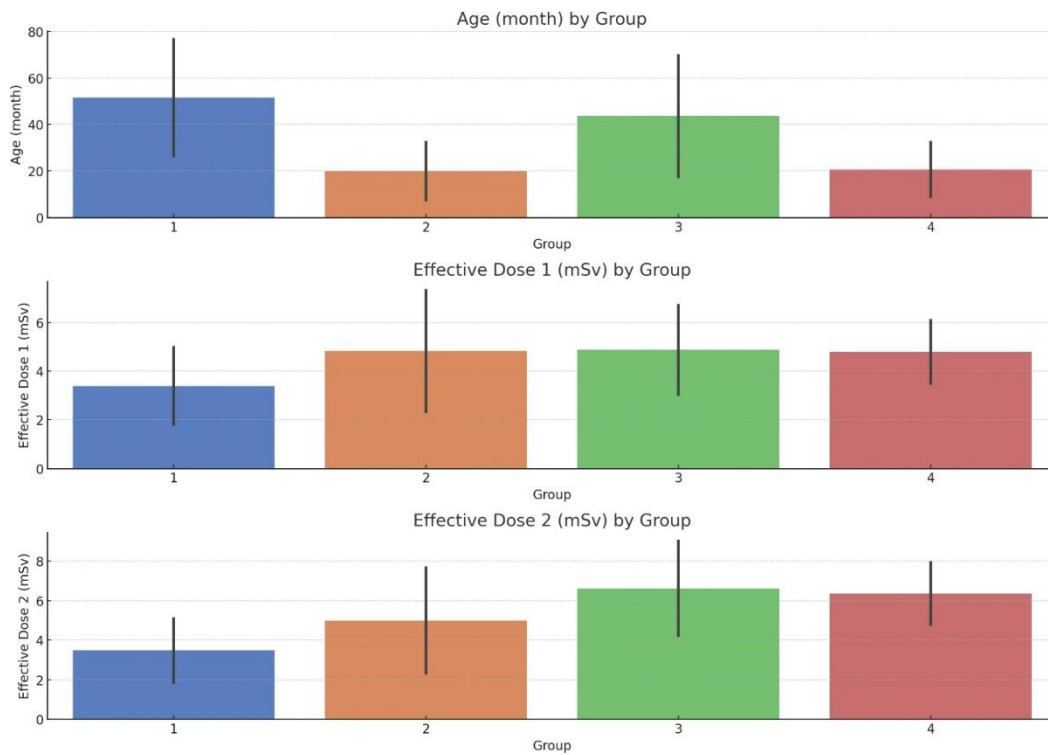


Figure. The bar graphs display the average age (months) and Effective Dose (ED1 and ED2 in mSv) for each group, with standard deviation error bars indicating variability within each group.

ED1 and ED2 values were individually evaluated pairwise among each group. In both values, patients in Group 1, where the scans were optimally performed, had statistically lower doses compared to patients in Group 3 and Group 4. In the ED2 dataset, patients in

Group 1 had statistically lower doses compared to patients in Group 3 and Group 4, and patients in Group 2 had statistically lower doses compared to patients in Group 3. The findings are summarized in Table 3.

Table 3. Comparison of patient groups in terms of effective dose

Effective Dose 1	Group 2 (n=10)	Group 3 (n=19)	Group 4 (n=13)
Group 1	0.209	0.006	0.014
Group 2		0.582	0.577
Group 3			0.803
Effective Dose 2			
Group 1	0.248	<0.001	<0.001
Group 2		0.048	0.072
Group 3			0.954

4. Discussion and Conclusion

Head trauma constitutes the most common indication for brain CT in the pediatric patient population. Considering that traumatic brain injury is a leading cause of morbidity and mortality in pediatric patients, this indication is understandable (8,9). However, despite this, many patients presenting with head trauma have only moderate traumatic brain injury. This underscores the importance of judiciously requesting brain CT scans in children within the indication. Therefore, recommendations have been made in the literature to reduce the rates of brain CT requests (10). Apart from inappropriate requests, reducing the number of repeat scans and adhering to anatomical imaging distances are also necessary to reduce radiation doses in the pediatric population (11). It should be noted that children are more sensitive to radiation. In a review, it was stated that for every 4000 brain CT scans in children (40 mSv per scan), one brain malignancy occurs, and exposure to 10 mGy before the age of 10 increases the estimated risk to 1 brain tumor per 10,000 patients within the following 10 years (12).

In this study, the ED1 was calculated as 4.164 (2.463) mSv, and ED2 was calculated as 5.3 (3.612) mSv. In studies conducted in the pediatric population, different values of ED have been reported. However, studies have indicated that ED is higher in the 0-1 age group compared to other age groups (13). In the literature, dose values in the range of 1.7-5.1 mSv have been reported for the 0-1 age group, while for the 1-5 age group, values in the range of 1.2-3.17 have been reported

(14,15). The values in this study were higher in the 0-1 age group, which is consistent with the literature. However, when evaluated for both age groups compared to the literature, the ED was relatively higher. This could be attributed to the excessive scan length in 54.34% of the study population.

The frequency of repeated CT scans due to re-requested examinations varies in the literature. These situations can occur before the patient is referred to another hospital or after they are referred to the receiving hospital. Additionally, it is known that CT scans are repeated in trauma patients when they are referred to trauma centers. In these studies, the effect of repeated scans on the adverse effects of radiation has been investigated (17,18). The terms "repeat" and "reject" are used to distinguish between repeated scans and those rejected due to inadequate diagnostic quality. However, there are not many studies in the literature specifically addressing the repetition of scans rejected due to inadequate diagnostic quality. In one study, this rate was reported as 1.2% (19). In the mentioned study, the entire patient population in all age groups was included. Additionally, in the same study, patients' hospitals were categorized as rural and academic environments, and it was stated that scan repetition rates were higher in rural areas (19). In another study, the impact of CT optimization training was investigated, and it was reported that the reject rates decreased from 13% before training to 0% after training (20). The high rate observed in this study may be attributed to the pediatric nature of the

patients and the agitation of pediatric patients due to trauma.

The patient population was divided into 4 groups in this study. When these groups were evaluated, a significant finding emerged regarding the effect of scan length on effective dose (ED) for both "head" (ED1) and "head and neck" (ED2) scans. There are studies in the literature indicating that approximately 95% of patients are not properly positioned on the gantry by technicians during CT scans (5). Additionally, the scanned area should be within standard anatomical reference points. There is a linear relationship between the distance in the cranio-caudal plane to be scanned and the ED (5). It is known that longer than expected scan lengths or improper positioning of the patient on the CT gantry can lead to a significant increase in surface dose to the patient (21). In a study conducted on pediatric patients with suspected acute appendicitis, scanning the length between the superior corpus of L2 vertebra and superior pubic symphysis resulted in approximately 46% reduction in ED (22). Another finding of this study is that holding children to prevent movement does not have a significant effect on ED. In this regard, no significant difference was found between Group 1 and Group 2, as well as between Group 3 and Group 4.

The findings from this study have significant clinical implications and offer concrete recommendations for future research. It is suggested that further studies be conducted for each age group to gather more detailed data on radiation exposure in pediatric patients. Multi-center studies comparing different hospitals, including rural and urban settings, would provide a broader perspective on the issue. Furthermore, implementing

standardized imaging protocols and continuous training programs for radiology technicians could lead to significant reductions in unnecessary radiation exposure.

This study has some limitations. First, the study was conducted retrospectively, and the size of the study population is relatively small. Prospective studies with larger patient populations could contribute to this field. Second, although a calculation tool including an accepted ED calculation technique was used, ED doses may not fully reflect reality. Therefore, in patients with excessive scan lengths, "head and neck" ED calculation was additionally used. We believe that ED1 and ED2 calculations will provide an idea to reduce this limitation. Finally, especially in patients with manual interference in the image (Group 2, Group 4), the average age was lower compared to other groups. This may have caused differences in ED calculations.

In conclusion, we evaluated brain CT scans in the 0-6 age group obtained from emergency services. When evaluated with the literature, it was determined that patients' images not being diagnostically adequate (13.56%) and having longer scan lengths than optimal (54.34%) were important factors increasing patient dose. The ED received by the study population was relatively high compared to the literature. Especially in this patient population, which is more sensitive to radiation and has a longer life expectancy, it should be kept in mind that as the radiation dose increases, the incidence of cancer may increase. In this context, especially in our country where a large number of radiological requests are made, it is important for each hospital to establish, monitor, and train radiology technicians on imaging protocols.

REFERENCES

1. Mack SA. Eliminating the stigma: A systematic review of the health effects of low-dose radiation within the diagnostic imaging department and its implications for the future of medical radiation. *J Med Imaging Radiat Sci* 2020;51(4):662-70.
2. Goodman TR, Amurao M. Medical imaging radiation safety for the female patient: rationale and implementation. *Radiographics*. 2012;32(6):1829-37.
3. Hricak H, Brenner DJ, Adelstein SJ, Frush DP, Hall EJ, Howell RW, McCollough CH, Mettler FA,

- Pearce MS, Suleiman OH, Thrall JH, Wagner LK. Managing radiation use in medical imaging: a multifaceted challenge. *Radiology*. 2011;258(3):889-905.
- Wildberger JE, Mahnken AH, Schmitz-Rode T, Flohr T, Stargardt A, Haage P, Schaller S, Günther RW. Individually adapted examination protocols for reduction of radiation exposure in chest CT. *Invest Radiol* 2001;36(10):604-11.
 - Jihong C, Penggang B, Xiuchun Z, Kaiqiang C, Wenjuan C, Yitao D, Jiewei Q, Kerun Q, Jing Z, Tianming W. Automated Intensity Modulated Radiation Therapy Treatment Planning for Cervical Cancer Based on Convolution Neural Network. *Technol Cancer Res Treat* 2020;19:1533033820957002.
 - Vosiak P, Schelin H, Bunick A, Yagui A, Legnani A. Evaluation of radiation dose in pediatric radiological exams. *Eur J Public Health* 2021;31:ckab120.084.
 - <https://howradiologyworks.com/dlp-calculator/>
 - Menoch MJ, Hirsh DA, Khan NS, Simon HK, Sturm JJ. Trends in computed tomography utilization in the pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2012;129(3):e690-7.
 - Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, Greenlee RT, Weinmann S, Solberg LI, Feigelson HS, Roblin D, Flynn MJ, Vanneman N, Smith-Bindman R. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatr* 2013;167(8):700-7
 - Ohana O, Soffer S, Zimlichman E, Klang E. Overuse of CT and MRI in paediatric emergency departments. *Br J Radiol* 2018;91(1085):20170434.
 - Nagayama Y, Oda S, Nakaura T, Tsuji A, Urata J, Furusawa M, Utsunomiya D, Funama Y, Kidoh M, Yamashita Y. Radiation Dose Reduction at Pediatric CT: Use of Low Tube Voltage and Iterative Reconstruction. *Radiographics* 2018;38(5):1421-40.
 - Chen JX, Kachniarz B, Gilani S, Shin JJ. Risk of malignancy associated with head and neck CT in children: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151(4):554-66.
 - Bawazeer O, Saleem R, Alhazmi M, Asiri N, Mohammed T, Alsaab A, Ajlouni A. . Assessment of pediatric radiation doses in brain CT procedures. *Radioprotection* 2022;57:305-10.
 - Karappara J, Koteswar P, Panakkal N. C, Sukumar S. Optimization of Pediatric CT Brain Protocol to Achieve Reduced Patient Dose. *Biomed Pharmacol J* 2020;13(1).
 - Obara H, Takahashi M, Kudou K, Mariya Y, Takai Y, Kashiwakura I. Estimation of effective doses in pediatric X-ray computed tomography examination. *Exp Ther Med* 2017;14(5):4515-20.
 - Kharbanda AB, Krause E, Lu Y, Blumberg K. Analysis of radiation dose to pediatric patients during computed tomography examinations. *Acad Emerg Med* 2015;22(6):670-5.
 - Bledsoe J, Liepert AE, Allen TL, Dong L, Hemingway J, Majercik S, Gardner S, Stevens MH. The salutary effect of an integrated system on the rate of repeat CT scanning in transferred trauma patients: Improved costs and efficiencies. *Am J Surg* 2017;214(2):198-200.
 - Hinzpeter R, Sprengel K, Wanner GA, Mildenerger P, Alkadhi H. Repeated CT scans in trauma transfers: An analysis of indications, radiation dose exposure, and costs. *Eur J Radiol* 2017;88:135-140.
 - Rose S, Viggiano B, Bour R, Bartels C, Szczykutowicz T. A Multiinstitutional Study on Wasted CT Scans for Over 60,000 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215(5):1123-9.

20. Siegelman JR, Gress DA. Radiology stewardship and quality improvement: the process and costs of implementing a CT radiation dose optimization committee in a medium-sized community hospital system. *J Am Coll Radiol* 2013;10(6):416-22.
21. Kataria B, Sandborg M, Althén JN. Implications of Patient Centring on Organ Dose in Computed Tomography. *Radiat Prot Dosimetry* 2016;169(1-4):130-5.
22. Corwin MT, Chang M, Fananapazir G, Seibert A, Lamba R. Accuracy and radiation dose reduction of a limited abdominopelvic CT in the diagnosis of acute appendicitis. *Abdom Imaging*. 2015;40(5):1177-82.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 33, Date: 27. 02.2024).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: EE, EZA. Design: EE. Data Collection or Processing: EE, EZA. Analysis or Interpretation: EE, EZA. Literature Search: EZA. Writing: EE, EZA.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Research Article / Araştırma Makalesi

The Consistency Between Motor Repertoire of Low Birth Weight/Preterm Infants and Results of Cranial Ultrasound Evaluation: A Cross-Sectional Study

Düşük Doğum Ağırlıklı/Erken Doğmuş Bebeklerin Motor Repertuarı ile Kranyal Ultrason Değerlendirmesinin Sonuçları Arasındaki Tutarlılık: Kesitsel Bir Çalışma

¹Cansu Akleylek, ¹Filiz Tuna, ¹Hande Özdemir, ²Yasemin Karal, ¹Hakan Tuna

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Trakya University, Edirne, Türkiye

²Department of Pediatrics, Trakya University, Edirne, Türkiye

Abstract: The study aimed to investigate the results and early agreement of Precht analysis and cranial ultrasonography results in infants. In this cross-sectional retrospective study, we examined 64 babies who were born before 37 weeks gestational age with a birth weight under 2500 grams and were followed up between January 2015 and June 2017. We analyzed video footage taken during the weeks of the cases using Precht analysis to determine their movement patterns. We then compared the results of the motion analysis with the cranial ultrasonography examination results using Kappa test statistics to determine their compatibility. With the Precht analysis results, 57 (89.1%) of the cases were evaluated as 'normal general movements' and 7 (10.9%) as 'abnormal general movements'. While findings of pathology were detected as a result of cranial ultrasonography in 9 (14.1%) babies, no findings were observed in 55 (85.9%) babies. An 85.7% (kappa = 0.857) agreement was found between general movements results and cranial ultrasonography results. In risky babies with prematurity and low birth weight, early rehabilitation decisions as a result of general movements evaluation may contribute to reducing disability due to neurodevelopmental disorders.

Keywords: General movements; Premature birth; Precht analysis

Özet: Çalışmanın amacı, düşük doğum ağırlıklı ve erken doğmuş bebeklerde Precht analizi ve kranyal ultrasonografi sonuçlarının erken uyumunu ve sonuçlarını araştırmaktır. Bu kesitsel retrospektif çalışmada Ocak 2015 ile Haziran 2017 tarihleri arasında erken doğmuş (<37 hafta) ve düşük doğum ağırlıklı (<2500gr) doğan ve takip edilen 64 bebeği inceledik. Hareket kalıplarını belirlemek için Precht analizini kullanarak vakaların haftaları boyunca çekilen video görüntülerini analiz ettik. Daha sonra hareket analizi sonuçlarını kranyal ultrasonografi muayene sonuçlarıyla Kappa test istatistiklerini kullanarak karşılaştırarak uyumluluğunu belirledik. Precht analizi sonuçlarına göre olguların 57'si (%89,1) 'normal genel hareket', 7'si (%10,9) ise 'anormal genel hareket' olarak değerlendirildi. Bebeklerin 9'unda (%14,1) kranyal ultrasonografi sonucunda patoloji bulgusu saptanırken, 55 (%85,9) bebekte herhangi bir bulguya rastlanmadı. Genel hareket analiz sonuçları ile kranyal ultrasonografi sonuçları arasında %85,7 (kappa = 0,857) uyum bulundu. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı riskli bebeklerde genel hareketlerin değerlendirilmesi sonucunda erken rehabilitasyon kararları verilmesi nörogelişimsel bozukluklara bağlı engelliliğin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Genel hareketler; Prematüre doğum; Precht analizi

ORCID ID of the authors: CA. [0000-0002-4703-6903](https://orcid.org/0000-0002-4703-6903), FT. [0000-0002-9563-8028](https://orcid.org/0000-0002-9563-8028), HÖ. [0000-0002-1717-9604](https://orcid.org/0000-0002-1717-9604),
YK. [0000-0003-0096-6676](https://orcid.org/0000-0003-0096-6676), HT. [0000-0002-5980-8413](https://orcid.org/0000-0002-5980-8413)

Received 10.06.2024

Accepted 29.07.2024

Online published 30.07.2024

Correspondence: Filiz TUNA– Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Trakya University, Edirne, Türkiye
e-mail: drftuna@hotmail.com

1. Introduction

Babies with a history of prematurity and low birth weight are considered risky newborns. In these babies; many different medical problems can occur, such as respiratory distress syndrome, apnea of prematurity, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, germinal matrix hemorrhages and periventricular leukomalacia (PVL). A history of prematurity and low birth weight are also important risk factors for cerebral palsy (CP) and other neurodevelopmental disorders. In these cases where a multidisciplinary approach is important, it offers early diagnosis, intervention, and rehabilitation opportunities (1, 2). The diagnosis of CP is basically based on history and clinical findings. Although there are different opinions about the age of diagnosis, it is recommended to wait at least 2 years of age (3). While imaging methods like cranial ultrasonography (USG) and brain magnetic resonance imaging (MRI) are essential for diagnosing CP, they are most reliable after myelination progresses around age two (4). Hence, early diagnostic methods are crucial. General movements (GMs) assessed via Prechtl analysis offer a promising alternative, as they can predict neurological disorders early and accurately.

General movements are the most common and complex pattern of spontaneous movements noticed in babies. These movements were first described by Prechtl et al. (5) in preterm babies. GMs are sequential movements of the whole body, including arms, legs, neck, and trunk, and continue from the 9th postmenstrual week to the 5th or 6th postterm month. The densities, forces, and speeds of these movements show increasing and decreasing characteristics. They have a gradual beginning and end, are fluid, complex, and variable in nature. Any changes in the quality and shape of this movement pattern are an important marker for neurological dysfunctions in fetuses and preterm infants (6, 7).

Before birth, babies exhibit different types of movements that are classified into preterm or fetal GMs and writhing movements, which occur between term and post-term 6 to 9

weeks. After the 9th week post-term, fidgety movements (FMs) appear and continue until 5-6 months post-term (6).

In the evaluation of GMs with Prechtl analysis, the characteristics of the movements are taken into account. Movements should involve the entire body and have a complex, fluid, and changing pattern(7). According to Prechtl analysis, GMs that lack specific features are classified as "abnormal". There are five different types of abnormal GMs: chaotic (Ch), cramped synchronized (CS), and poor repertoire (PR), which are typically observed during the preterm or term periods, and absence of fidgety movements (F-) and abnormal FMs, which are commonly observed during the post-term period (8).

Compared to other methods like MRI or USG, the "general movements" assessment is faster, non-invasive, and low-cost (7). For the evaluation of CP, it is recommended to use an MRI that is taken after the age of 2 years, as the process of myelination continues in the first few years after birth (4). On the other hand, GM evaluation can predict neurological disorders such as CP early and accurately. The analyses for GM evaluation are performed up to the 20th week post-term (8).

Our study aims to analyze video recordings made in the first 4 months of post-term to determine the movement patterns of babies who were born with low birth weight and a history of preterm birth, according to their gestational age. We will utilize Prechtl analysis to determine their movement patterns and investigate the early compatibility of the results obtained with cranial ultrasound examination results.

2. Material and methods

2.1 Patient recruitment and inclusion criteria

The retrospective cross-sectional study was conducted at Trakya University, Faculty of Medicine, Physical Therapy and Rehabilitation outpatient clinic between January 2015 and June 2019. The Scientific Research Ethics Committee approved the study protocol (TUTF-GOBAEK 2017/254).

Written informed consent was obtained from all parents/caregivers of the patients included in the study. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The information on the cases was obtained from the documents stored in the polyclinic's archives.

The inclusion criteria were: being preterm babies born before 37 weeks with a birth weight under 2,500 grams, having complete and assessable demographic information, video recordings, and cranial USG reports in their files. The study excluded infants who were born with normal weight and gestational period, had major congenital malformations, metabolic diseases, or needed mechanical ventilation with intubation. Additionally, infants who received anticonvulsant or sedative treatment were also excluded based on recorded information.

2.2 Demographic data

We collected demographic data including age, gender, gestational age, birth weight, type of birth (cesarean section or normal), and multiple pregnancy history. We grouped cases by birth weight into three categories: Low birth weight (LBW) (2500-1501 g), very low birth weight (VLBW) (1500-1001 g), and extremely low birth weight (ELBW) (<1000 g). Additionally, we classified cases by gestational age into three groups: borderline premature (36-37 weeks), moderately premature (32-35 weeks), and extremely premature (24-31 weeks).

2.3 Evaluation process of video records

Recorded videos of babies taken for the evaluation of GMs during outpatient clinic admissions and stored in the polyclinic archive were evaluated retrospectively. Videos of the babies taken from birth (excluding the first 3 days) until the 5th month postterm were evaluated. GMs evaluations were conducted based on a minimum of 2 and a maximum of 4 video recordings. In video recordings taken at gestational ages of 29-31 weeks, 32-37 weeks, and 38-44 weeks, "preterm and writhing" GMs were evaluated, while in recordings taken at 48-56 weeks, FM were

assessed for movement patterns. The evaluation process was conducted in a quiet environment to eliminate any outside factors that could interfere with the observer's perception. A minimum of 45 minutes was taken between two video evaluations to ensure accuracy. To avoid influencing the results, the babies' existing risk factors and cranial USG results were not examined before the evaluation.

The inclusion criteria for evaluated video recordings were:

- During the video recording, the baby was lying on its back on a surface with plain colors that did not affect visual perception.

- Video recording for term babies must be taken when awake, but this was not taken into account for preterm babies.

- The accuracy of the recording duration was decided according to the week in which the baby was present. Recordings made between 30-60 minutes for the preterm period and between 5-10 minutes for the post-term period were evaluated. The specified durations for video recordings were selected based on previous research indicating these time frames are optimal for capturing representative general movements (6,7).

- Video recording of the baby wearing the correct clothing: naked or only in a diaper. Term babies who were dressed in a way that left their arms and legs exposed.

The following video recordings were excluded:

- Video recordings taken within the first 3 days after birth or between weeks 6 and 8 (corrected age).

- Camera records where the camera is not positioned at the baby's feet and viewing the baby from above during video recording

- Video recordings made in cases of crying, restlessness, or the presence of a pacifier.

- If the family gave a sound warning or touched the baby during the video recording.

-If there was a mirror, toy, or another doll next to the baby during the video recording.

2.4 Evaluation of general movements

The data from each video was recorded in charts. According to the evaluation of the general movements two groups were created:

-Normal GMs: Cases in which normal movements were observed in all footage or cases in which abnormal GMs were observed in the first shots but normal GMs were seen in subsequent video images and as a result, they were evaluated as "normal".

-Abnormal GMs: Cases with abnormal GMs seen in all video evaluations or cases in which normal GMs were observed in the first record but abnormal GMs were seen in subsequent video images and as a result, they were evaluated as "abnormal".

2.5 Evaluation of cranial USG results

Cranial USG results of the babies were accessed from the polyclinic files and those with at least two cranial USG results were evaluated. The cranial ultrasound findings of infants were reported as "normal" or pathological, including periventricular leukomalacia and/or germinal matrix hemorrhages (stage 1-3).

-The case with normal cranial USG results or with pathology in the first USG but normal in subsequent USGs was classified as the "normal cranial USG" group.

-The case with abnormal cranial USG results or normal in the first USG but abnormal in subsequent USGs was classified as the "abnormal cranial USG" group.

Compatibility between GM's evaluation and cranial USG results was assessed using Kappa test statistics to determine the level of agreement between the two methods. Additionally, the study analyzed GMs

distribution based on prematurity and birth weight.

2.6 Statistical analysis

Results are expressed as mean \pm standard deviation or number (%). Kappa test statistics were used to examine whether there was agreement between GMs analysis results and cranial USG results. Kappa coefficient can take a value between -1 and +1. Kappa coefficient value; <0.20 indicates insignificant agreement, between 0.21-0.40 indicates poor agreement, between 0.41-0.60 indicates moderate agreement, between 0.61-0.80 indicates significant agreement, and between 0.81-1.00 indicates excellent agreement (9). The Fischer exact test, univariate regression, and multivariate logistic regression analyses were used to reveal independent risk factors (gestational age, birth weight, gender, mode of delivery and multiple gestation births) for the abnormal GMs analysis results. A p-value of less than 0.05 was accepted as the limit for statistical significance.

3. Results

3.1 Patients

A total of 64 cases with a history of preterm and low birth weight were included who were admitted to our outpatient clinic and who met the inclusion criteria were included in the study. Out of the total cases, 34 (53.1%) were males and 30 (46.9%) were females. The median (IQR) week of birth was 32 (29-34). The mean birth weight was 1600.9 \pm 491.5 grams. Out of all the cases, 59 (92.2%) of them had undergone a cesarean delivery, while only 5 (7.8%) had a normal vaginal birth. The study revealed that 15 babies (23.4%) had a history of being born as twins, and 3 of them (4.7%) were born as triplets. However, one of the twins was excluded from the study due to incomplete data accessibility. The baseline demographics and clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1.

Table 1. Demographical and clinical characteristics of the patients

	Total (n=64)
Gender n (%)	
Female	30 (46.9)
Male	34 (53.1)
Birth weight (g) mean±SD	1600.9±491.5
Birth weight categories n (%)	
Low birth weight (2500-1501 g)	37 (57.8)
Very low birth weight (1500-1001 g)	18 (28.1)
Extremely low birth weight (<1000 g)	9 (14.1)
Gestational age median (IQR), weeks	32 (29-34)
Gestational age groups n (%)	
Borderline premature (36-37 weeks)	27 (42.2)
Moderately premature (32-35 weeks)	27 (42.2)
Extremely premature (24-31 weeks)	10 (15.6)
Mode of delivery n (%)	
Cesarean section	59 (92.2)
Vaginal delivery	5 (7.8)
Singletons n (%)	46 (71.9)
Multiple gestation births n (%)	
Twins	15 (23.4)
Triplets	3 (4.7)

3.2 Cranial USG results

Results of cranial USG were obtained and recorded for 64 cases, with at least two USG scans performed for each case. It was observed that the first cranial USG scans were performed within the first week after birth. Both (the first and the last) USG results were found to be normal in 50 cases, both USG results were abnormal in 9 cases, and only the first USG result was abnormal in 5 cases.

3.3 Results of evaluation process of video records

At least 2 and at most 4 video images of the cases were obtained. There were 4 video recordings for 17 of the cases, 3 for 27, and 2 for 20 of the cases.

3.4 Results of evaluation of general movements

Table 2 presents the evaluation results of all cases. As a result of GMs evaluation from video recordings, abnormal features were observed in all recordings in 7 of 64 cases (10.9%) and were evaluated as abnormal GMs. The evaluation of 57 cases (89.1%) resulted in normal GMs. According to the evaluation, 46 of the 57 cases with normal GMs results received normal results in all recordings, while 11 cases had normal results in the subsequent imaging despite showing abnormal features in the first imaging (Table 3). In 11 of the 13 cases in which a PR movement pattern was observed in the preterm and/or writhing period, a normal movement pattern developed in the following periods.

Table 2. GMs assessment results of all patients

Case no	1.record 29-31 weeks	2.record 32-37 weeks	3.record 38-44 weeks	4.record 48-56 weeks	Result
1	-	N	N	N	N
2	-	N	N	N	N
3	-	PR	PR	N	N
4	-	PR	N	N	N
5	-	N	-	N	N
6	-	CS	CS	F-	AN
7	-	N	-	N	N
8	-	N	N	-	N
9	-	N	N	N	N
10	-	N	-	N	N
11	N	N	N	N	N
12	N	N	N	N	N
13	-	N	N	-	N
14	-	N	N	N	N
15	-	CS	CS	F-	AN
16	-	-	N	N	N
17	-	N	N	N	N
18	-	N	N	N	N
19	-	-	N	N	N
20	-	N	-	N	N
21	-	N	N	N	N
22	-	CS	-	F-	AN
23	-	N	N	N	N
24	N	N	N	N	N
25	-	N	N	-	N
26	-	PR	-	N	N

N: Normal, AN: Abnormal, PR: Poor Repertoire, CS: Cramped-Synchronized, F-: Absent Fidgety, GMs: General movements

Table 2. (continued) GMs assessment results of all patients

27	N	N	N	N	N
28	-	N	N	N	N
29	-	-	N	N	N
30	-	PR	N	N	N
31	-	N	N	-	N
32	-	N	N	N	N
33	-	PR	CS	F-	AN
34	CS	CS	CS	F-	AN
35	-	N	-	N	N
36	N	N	N	N	N
37	-	PR	PR	N	N
38	-	N	N	N	N
39	PR	CS	CS	F-	AN
40	-	N	N	N	N
41	-	N	N	-	N
42	PR	CS	N	N	N
43	N	N	N	N	N
44	PR	N	N	N	N
45	-	N	N	-	N
46	CS	CS	CS	F-	AN
47	N	N	N	N	N
48	-	-	N	N	N
49	-	N	N	N	N
50	-	-	N	N	N
51	-	N	N	N	N
52	-	PR	PR	N	N
53	-	PR	-	N	N

54	N	N	N	N	N
55	PR	PR	N	N	N
56	N	N	N	N	N
57	-	N	-	N	N
58	-	PR	CS	N	N
59	N	N	N	N	N
60	-	N	N	N	N
61	N	N	N	N	N
62	-	N	N	N	N
63	-	N	N	N	N
64	-	N	N	N	N

N: Normal, AN: Abnormal, PR: Poor Repertoire, CS: Cramped-Synchronized, F-: Absent Fidgety, GMs: General movements.

Table 3. The results of “General movements” analysis

	1N2N (n=46)	1AN2N (n=11)	1AN2AN (n=7)	GMs results (n) %
Normal GMs	46	11	0	(57) %89.1
Abnormal GMs	0	0	7	(7) % 10.9
%	%70.1	%19	%10.9	(64) %100

N: Normal, AN: Abnormal, GMs: General movements

Excellent ($\kappa = 0.857$) agreement was found between GMs evaluation results and cranial USG results (Table 4).

Table 4. Comparison of GMs evaluation results and cranial USG results

	Normal USG (n=55)	Abnormal USG (n=9)
Normal GMs (n=57)	55	2
Abnormal GMs (n=7)	0	7

GMs: General movements, USG: Ultrasonography, κ test ($\kappa = 0.857$)

The univariate regression and multivariate logistic regression analyses showed that gestational age, birth weight, gender, mode of delivery and multiple gestation births were not a significantly associated with the abnormal GMs analysis results.

4. Discussion

General movements are a major expression of the young developing brain; they form the cornerstone of early development (10). Starting with Heinz Prechtl's works, it has been underlined in the literature to date that assessing the quality of general movements can aid in diagnosing developmental disorders, such as CP early (11). Hadders et al. (12) also made a different classification for GMs quality, based on complexity and variability. According to this; normal optimal, normal suboptimal, slightly abnormal and markedly abnormal GMs classes have been

identified. In this evaluation, fluency was taken as the least important component. In current study, we determined abnormal GMs patterns according to Prechtl analysis, as it was the first to be described and is frequently used in studies. In the current study, we detected PR or CS in 18 cases and F-abnormal GMs pattern in 7 cases.

There are many studies in the literature that highlight the predictive ability of "general movements" evaluation for CP and other neurological disorders. Bosanquet et al (11),

showed in their study that GMs were a strong predictor of CP with 98% sensitivity and 91% specificity. In various studies on GMs, sensitivity is defined as between 95% and 100%, and specificity is between 96% and 98% (13,14). On the other hand, there are also studies showing that these rates vary according to preterm, term, and post-term periods. In some studies; although sensitivity and specificity are high in the preterm and term periods, it has been shown to reach the highest values in post-term 8-20. weeks (15-17).

Nakajima et al. (18), examined the neurological results of 18 preterm babies with PR movements at the ages of 8-10 years and found that six babies developed CP, 6 babies developed mild neurological abnormalities, and 6 babies showed normal neurological development. In conclusion, they showed that detailed scoring of the PR abnormal movement pattern was not associated with neurological outcomes. In the current study, it was observed that a normal movement pattern developed in the following period in 11 of 13 cases in which an abnormal GMs PR pattern was detected.

According to a study by Ferrari et al. (15), CS movements have a specificity of 92.5%-100% in preterm babies and can be used as an important predictor of CP. Our retrospective study observed CS movement in 9 cases, out of which 7 cases showed an F-pattern in their video records during the "fidgety" period. However, since we did not have any follow-up data on the cases over 2 years of age and whether they had a definitive CP diagnosis, we could not calculate the sensitivity and specificity values of GMs patterns. It is important to note that close follow-up is necessary, particularly in cases with CS movements, as they may have a high rate of F-pattern during the "fidgety" period.

When the literature is examined; It has been observed that normal movements in the "fidgety" period are associated with normal neurological outcomes, and especially the F-pattern is associated with abnormal neurological outcomes, especially CP(6, 8). Burger and Louw examined 17 studies in their systematic review to examine the data on the

degree to which GMs analysis predicts neurological outcomes in 12-24 months (19). Based on the results of 5 studies that examined the predictive value of GMs only in postterm 8-20. weeks very high sensitivity (93%-100%) and specificity (92%-99%) values were reported. A high association (sensitivity 92%, specificity 82%) was shown between the quality of GMs at 8-20 weeks post-term (FMs period) and neurodevelopmental outcomes in infants in 15 of 17 studies. In conclusion; It has been stated that assessment of GMs, especially in the FMs period, can be used as a prognostic method to identify babies in which neurological disorders may develop.

Darsaklis et al.(20), examined 39 studies in their systematic review and gave the comparison results of "fidgety" and "writhing" period prediction values. As a result of the data obtained, it was stated that the detection of F- and/or abnormal FMs patterns at the corrected 12th week predicted adverse outcomes better than abnormal writhing period findings. It's possible that the lower prediction rate in the first periods is due to the fact that any abnormal movement patterns observed during the preterm or writhing period might return to normal before, or during, the fidgety period (7). The high estimated values in the "fidgety" period can also be associated with the fact that this period is simultaneous with the period when cortical activity shifts from the "subplate" structure to the cortical area (10). In the current study, consistent with the literature, normal FMs were detected in 61.11% of the cases with abnormal movements in the preterm or writhing period.

When evaluating general movements, it is recommended to take multiple videos from different periods instead of relying on a single shot. This increases the predictive value of the evaluation (6). To ensure an accurate analysis, a specific follow-up chart should be created for each baby. In our study, we evaluated babies who had 2-4 video recordings. However, since our study is retrospective and we can only evaluate the accessible footage, we are unable to determine the "fidgety" period results of 6 out of 64 cases. When evaluating general movements, it is

recommended to take multiple videos from different periods instead of relying on a single shot. This increases the predictive value of the evaluation (6). To ensure an accurate analysis, a specific follow-up chart should be created for each baby. In our study, we evaluated babies who had 2-4 video recordings. However, since our study is retrospective and we can only evaluate the accessible footage, we are unable to determine the "fidgety" period results of 6 out of 64 cases.

Upon examination of the literature, studies have shown a correlation between abnormal GM results and minor neurological dysfunctions. Hadders et al.(12), showed that the atypical GMs pattern observed during the "fidgety" period is linked to the development of minor neurological dysfunctions as well as attention deficit and hyperactivity disorders. For this reason, infants with any abnormal GM patterns should receive follow-up care for possible neurological disorders, and if necessary, be included in early rehab programs.

The first years of life, when neuroplasticity is very active, are critical for effective early rehabilitation practices. Novak et al.(21), conducted a systematic review to evaluate methods for early diagnosis and intervention of CP. It has been suggested that infants who do not engage their motor cortex actively may experience loss of cortical connections. This highlights the importance of early intervention methods that encourage active movement. These methods, based on developmental processes, have been found to have positive effects on cognitive functions, particularly up to the age of three (22). For this reason, identifying risky babies who need early rehabilitation, especially through GMs analysis, is important to achieve positive neurodevelopmental results.

There are scientific studies that investigate the correlation between the evaluation of GMs and cranial imaging techniques. In a study conducted by Ivanov et al. (23), where 35 infants were examined prospectively, normal FMs were found in 31 of the cases while an F-

pattern was observed in 4 of them. The researchers stated that cases with normal FMs had normal or minor cranial USG abnormalities while severe abnormalities were observed in the cranial USG of cases with the F-pattern. The study concluded that the results of both evaluations were highly similar, with an accuracy rate of over 91%.

In a study conducted by Mutlu et al. (24), 28 preterm babies were evaluated and it was found that there was complete agreement between the GMs analysis results and cranial USG results. Consistent with the findings of the literature, the current study revealed excellent agreement ($\kappa=0.857$) between the GMs analysis results and cranial USG results of 64 cases.

Novak et al. (21), conducted a systematic review to identify the most effective methods for early, accurate, and definitive diagnosis of CP. They identified three methods with the best predictive validity to detect CP before five months of age. These methods and their sensitivity rates are: GMs evaluation with Prechtl analysis (98% sensitivity), Hammersmith infant neurological evaluation (90% sensitivity), and neonatal MRI (86-89% sensitivity)f.

The present study has some limitations. All of the infant in our cohort were analyzed only retrospectively and the number of subjects was relatively small. So, we will expand the sample size to and extend the follow-up time to make the results more reliable in the future.

5. Conclusion

The study concluded that there was excellent agreement between the results of GMs analysis and cranial USG. GMs analysis can significantly contribute to the evaluation of babies with risk factors such as prematurity and low birth weight in terms of neurological disorders that may develop. It is believed that GMs analysis can benefit the long-term follow-up of at-risk babies and even direct them to early rehabilitation, thereby reducing the disabilities caused by neurological disorders that may develop.

REFERENCES

1. Kessenich M. Developmental outcomes of premature, low birth weight, and medically fragile infants. *Newborn Inf Nurs Rev.* 2003;3(3):80-7.
2. Miyagishima S, Asaka T, Kamatsuka K, et al. Characteristics of antigravity spontaneous movements in preterm infants up to 3 months of corrected age. *Infant Behav Dev.* 2016;44:227-239.
3. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA.* 2006;296(13):1602-1608.
4. Himmelmann K, Horber V, De La Cruz J, et al. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(1):57-64.
5. Prechtl HF, Fargel JW, Weinmann HM, Bakker HH. Postures, motility and respiration of low-risk pre-term infants. *Dev Med Child Neurol.* 1979;21(1):3-27. Einspieler C, Prechtl HF, Ferrari F, Cioni G, Bos AF. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants--review of the methodology. *Early Hum Dev.* 1997;50(1):47-60.
6. Einspieler C, Prechtl HF. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;11(1):61-67.
7. Zuk L. Fetal and infant spontaneous general movements as predictors of developmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev.* 2011;17(2):93-101.
8. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-174.
9. Hadders-Algra M. Neural substrate and clinical significance of general movements: an update. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(1):39-46.
10. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(5):418-426.
11. Hadders-Algra M, Mavinkurve-Groothuis AM, Groen SE, Stremmelaar EF, Martijn A, Butcher PR. Quality of general movements and the development of minor neurological dysfunction at toddler and school age. *Clin Rehabil.* 2004;18(3):287-299.
12. Romeo DM, Guzzetta A, Scoto M, et al. Early neurologic assessment in preterm-infants: integration of traditional neurologic examination and observation of general movements. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12(3):183-189.
13. Prechtl HF, Einspieler C, Cioni G, Bos AF, Ferrari F, Sontheimer D. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet.* 1997;349(9062):1361-1363.
14. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C, et al. Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early marker for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(5):460-467.
15. Zuk L, Harel S, Leitner Y, Fattal-Valevski A. Neonatal general movements: an early predictor for neurodevelopmental outcome in infants with intrauterine growth retardation. *J Child Neurol.* 2004;19(1):14-18.
16. Cioni G, Ferrari F, Einspieler C, Paolicelli PB, Barbani MT, Prechtl HF. Comparison between observation of spontaneous movements and neurologic examination in preterm infants. *J Pediatr.* 1997;130(5):704-711.
17. Nakajima Y, Einspieler C, Marschik PB, Bos AF, Prechtl HF. Does a detailed assessment of poor repertoire general movements help to identify those infants who will develop normally?. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):53-59.
18. Burger M, Louw QA. The predictive validity of general movements--a systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(5):408-420.
19. Darsaklis V, Snider LM, Majnemer A, Mazer B. Predictive validity of Prechtl's Method on the Qualitative Assessment of General Movements: a systematic review of the evidence. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(10):896-906.

20. Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):897-907.
21. Vanderveen JA, Bassler D, Robertson CM, Kirpalani H. Early interventions involving parents to improve neurodevelopmental outcomes of premature infants: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2009;29(5):343-351.
22. Ivanov IS, Shukerski KG, Chepischeva EV. Spontaneous motor activity three months after birth in comparison with clinical and ultrasound studies. *Folia Med (Plovdiv).* 2005;47(2):18-23
23. Mutlu A, Livanelioğlu A, Korkmaz A. Assessment of "general movements" in high-risk infants by Prechtl analysis during early intervention period in the first year of life. *Turk J Pediatr.* 2010;52(6):630-637.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Trakya University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (TUTF-GOBAEK 2017/254).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: HT, CA, FT. Design: HT, CA, FT, HÖ, YK. Data Collection or Processing: CA, FT, HÖ, YK. Analysis or Interpretation: HT, CA, FT, HÖ, YK. Literature Search: HT, CA. Writing: CA, FT.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Clinical Relevance: GMs analysis may be one strategy to help evaluation of preterm infants of neurological disorders that may develop. This analysis can benefit to direct preterm infants to early rehabilitation, there by reducing the disabilities caused by neurological disorders.

Research Article / Araştırma Makalesi

Clinical Correlations of ADHD Symptoms with Anxiety, Depression, and Self-Esteem in Medical Students: A Cross-Sectional Study

Tıp Öğrencilerinde DEHB Belirtilerinin Anksiyete, Depresyon ve Benlik Saygısı ile İlişkisi: Kesitsel Bir Çalışma

¹Murat Eyüboğlu, ¹Büşra Durmuş, ²Ali Ercan Altınöz, ¹Damla Eyüboğlu

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize nörogeleşimsel bir bozukluktur. Bu çalışma, tıp öğrencileri arasında DEHB belirtileri ile anksiyete, depresyon ve benlik saygısı sorunları arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır. Çalışma 210 tıp öğrencisi ile kesitsel olarak yapılmıştır. Erişkin DEHB Öz-Bildirim Ölçeği (ASRS), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği ve Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği kullanılmıştır. DEHB riski, ASRS'nin ikiye ayrılmış puanlaması kullanılarak değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon modelleri DEHB belirtilerinin anksiyete, depresyon ve benlik saygısı üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada katılımcıların %24'ünün DEHB için yüksek risk altında olduğu bulunmuştur. Yüksek ve düşük DEHB riski olan gruplar arasında akademik başarı, sigara kullanım alışkanlıkları veya algılanan sosyoekonomik durum açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, yüksek riskli DEHB katılımcılarında anksiyete, depresyon ve benlik saygısı puanları anlamlı derecede daha kötüydü. DEHB yaygınlığında cinsiyet farklılıkları gözlemlenmemiştir. Anksiyete ve depresyon ile DEHB belirtileri arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. Dikkat çekici olarak, öğrencilerin %47'si depresyon ve %41'i anksiyete için eşik değerinin üzerinde puan almıştır. Lojistik regresyon analizi, yüksek DEHB riskinin anksiyete ve depresyon puanlarını artırdığını ancak benlik saygısı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur. Tıp öğrencileri arasında DEHB belirtilerinin yüksek yaygınlığı, özellikle artan anksiyete ve depresyon ile olan ilişkisi göz önüne alındığında önemli bir endişe kaynağıdır. Gençlerde DEHB'nin erken tanısı ve tedavisi, ruhsal semptomlarının gelişimini hafifletebilir ve benlik saygısındaki düşüşü engelleyebilir.

Anahtar Kelimeler: DEHB, tıp öğrencileri, anksiyete, depresyon, benlik saygısı

Abstract: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity. This study explores the relationship between ADHD symptoms and the prevalence of anxiety, depression, and self-esteem issues among medical students. A cross-sectional study was conducted with 210 medical students. The Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES) were employed. ADHD risk was assessed using the dichotomized scoring of the ASRS. Logistic regression models evaluating the impact of ADHD symptoms on anxiety, depression, and self-esteem. The study found that 24% of participants were at high risk for ADHD. There was no significant difference in academic success, smoking habits, or perceived socioeconomic status between high and low-ADHD-risk groups. However, high-risk ADHD participants showed significantly worse scores in anxiety, depression, and self-esteem. Gender differences in ADHD prevalence were not observed. A strong relationship was identified between ADHD symptoms and increased anxiety and depression. Notably, 47% of students scored above the threshold for depression and 41% for anxiety. Logistic regression analysis revealed that high ADHD risk increased the scores for anxiety and depression but had no significant effect on self-esteem. The high prevalence of ADHD symptoms among medical students is a significant concern, particularly given their association with increased anxiety and depression. Early identification and treatment of ADHD in youth could potentially mitigate the development of mood symptoms and prevent the decline in self-esteem.

Keywords: ADHD, medical students, depression, anxiety, self-esteem

ORCID ID of the authors: ME. [0000-0003-3278-0374](https://orcid.org/0000-0003-3278-0374), BD. [0000-0001-5538-6391](https://orcid.org/0000-0001-5538-6391), AEA. [0000-0003-2233-2105](https://orcid.org/0000-0003-2233-2105), DE. [0000-0001-6042-7768](https://orcid.org/0000-0001-6042-7768)

Received 29.03.2024

Accepted 31.07.2024

Online published 01.08.2024

Correspondence: Murat EYÜBOĞLU – Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye e-mail: murateyuboglu@hotmail.com

1. Introduction

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity, often recognized during childhood but persisting into adulthood in many cases (1). Globally, ADHD is seen in approximately 5-7% of children and adolescents, and in 3-4% of adults (2-4). However, studies suggest that the prevalence of ADHD among university students might be higher, up to 11% (5, 6), though it's generally thought to be around 2-4% (7). The treatment of ADHD, particularly in adulthood, often faces delays, resulting in socio-economic burdens for countries (8). Despite its prevalence, there is a lack of longitudinal studies in many countries, including ours, that track ADHD from childhood into adulthood.

ADHD often coexists with other psychiatric conditions, complicating its clinical presentation and treatment. According to Barkley and colleagues, 80-84.3% of adults with ADHD have at least one comorbid condition, and 53-60.8% have at least two (9). A multicenter study of American university students revealed that 55% of those with ADHD have at least one psychiatric disorder (10). Anxiety and depression are the most common comorbid conditions, with mood disorders occurring in 38% of individuals with ADHD compared to 11% in those without ADHD (11), and anxiety disorders in 47% compared to 19% (12, 13). Higher levels of anxiety and depression have been observed in the combined type of ADHD (14).

In addition to psychiatric comorbidities, individuals with ADHD are at a higher risk for substance use disorders, including smoking. Research indicates that individuals with ADHD are more likely to start smoking at an earlier age and are at a higher risk of developing nicotine dependence compared to their non-ADHD peers (15). This increased susceptibility is thought to be due to the impulsivity and novelty-seeking behaviors commonly observed in ADHD. Furthermore, nicotine has been found to have a temporary calming effect on some ADHD symptoms, which may lead to self-medication attempts

among those affected (15). The high prevalence of smoking in individuals with ADHD underscores the importance of addressing substance use in this population, particularly in high-stress environments like universities.

The situation may be more complex for medical students. Individuals with impaired attention and high impulsivity are at risk for anxiety and depression due to their hindered thinking processes, concentration, memory, organization skills, and other adaptive abilities (16). The academic performance issues arising from executive function difficulties can also contribute to feelings of depression (17). Particularly untreated individuals with ADHD in high-stress academic environments like medical school are at risk for mental health issues. These mental challenges pose potential problems not only for the individuals themselves but also for public health, as they can affect the quality of healthcare service delivery, increase professional errors, and impact communication skills (18).

ADHD individuals, who often face challenges in academic, educational, and social areas, may also experience effects on their self-esteem. Individuals who frequently encounter failure from childhood are at risk of developing low self-efficacy, according to the multi-dimensional self-esteem model (19). Current findings indicate that although individuals with ADHD may have high self-esteem during childhood, it tends to decrease by adulthood, regardless of gender (19-21). Individuals with low self-efficacy throughout their development may be at risk for internalizing symptoms later in life.

Despite the growing prevalence of tertiary education and more individuals with ADHD entering universities, only a small portion of these individuals have access to treatment services (22). Those pursuing academically demanding fields like medicine may have good mental capacities, ongoing medication treatments, or adaptive compensation mechanisms. However, more than these factors might be necessary against the intensive educational programs and social

relationships in adulthood. Moreover, the transition to tertiary education, where individual living is more prominent and family and teacher support decrease, can pose additional challenges, particularly for those with self-regulation difficulties (23).

Although there is a relatively large number of studies on ADHD in adulthood, research focusing on medical students in our country is limited. In light of the above information, our study aims to examine the relationship between ADHD symptoms and depression, anxiety, and self-esteem in medical students. We hope our research, which aims to understand better the relationship between common comorbid conditions and ADHD symptoms, will contribute to our understanding of the relationship between individual characteristics and internalizing symptoms and highlight the need for targeted interventions.

2. Materials and Methods

2.1. Participants and Procedure

This cross-sectional study was conducted with students from a medical faculty between April and May 2023. A total of 210 students aged 18-26 ($M=22.3$, $SD= 2.2$), who voluntarily agreed to participate, were included in the study. The participants consisted of 37 first-year, 38 second-year, 14 third-year, 16 fourth-year, 35 fifth-year, and 70 sixth-year students. Among the participants, 98 were male (46.7 %) and 112 were female (53.3%).

Prior to participation, all students were provided with detailed information about the study, and written informed consent was obtained. The study employed a sociodemographic data form, the Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES). Ethical approval for the study was obtained from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University (dated 28/03/2023, with the number 2300064834).

2.2. Data Collection Instruments

Demographic Information: A form including age, gender, educational information, socioeconomic characteristics, and family-related details was created by the study authors.

Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): Developed by the World Health Organization for screening mental disorders, the scale consists of 18 items divided into two subscales: 'Inattention' and 'Hyperactivity/Impulsivity', each with nine items (24). Each item is scored on a five-point Likert scale ranging from 'never' to 'very often,' with scores between 0 and 4. It has been indicated that 6 of the 18 questions of the scale better predict ADHD diagnosis, forming part A of the scale, while the remaining 12 questions make up part B (24). In adults, a dichotomized score of 4 or more in part A is highly consistent with an ADHD diagnosis (25, 26). Therefore, in our study, individuals dichotomized scoring four or more on part A of the scale were defined as highly potential ADHD cases. The Turkish reliability and validity of the scale were conducted by Doğan et al., with a Cronbach's alpha value of 0.88 (27).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): Developed by Zigmond and Snaith to screen for anxiety and depression symptoms, the scale comprises 14 items (28). The validity of the scale in our country was established by Aydemir et al., with a Cronbach's alpha of 0.85 for the anxiety subscale and 0.77 for the depression subscale (29). Seven items (odd numbers) of the scale assess anxiety, and the remaining seven determine depression. Scores for both subscales range from 0-21, with cut-off points set at 10 for anxiety and 7 for depression (29).

Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES): In our study, the self-esteem subscale of the Rosenberg Self-Esteem Scale, developed by Rosenberg, was used (30). This 10-item Likert-type scale has a total score ranging from 0-30, with high scores indicating high levels of self-esteem. Scores between 15-25 are considered normal, while scores below 15 indicate low self-esteem. The Turkish

adaptation of the scale was carried out by Cuhadaroglu (31).

2.3. Statistical Evaluation

Data from the study were analyzed using IBM SPSS statistic software version 25.0. Measurement variables were expressed as mean±standard deviation, and categorical variables as percentages and numbers. The normality of numerical data was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test and histograms. The Mann-Whitney U test was used to compare numerical data between groups with high and low risk of ADHD, while the Pearson chi-square test and Fisher's Exact test were employed for categorical variables. The relationship between ADHD symptom severity and self-esteem and mood symptoms was evaluated using Spearman's correlation test. The effect of high ADHD symptoms on the emergence of independent

variables was assessed using logistic regression analysis. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Table 1 displays the demographic characteristics of the participants. The mean age of the 210 students was 22.3±2.2. Of these, 98 were male (46.7%) and 112 were female (53.3%). Three participants did not specify their year of study, but participants from all years were included (Table 1). Twenty-eight participants (13.4%) reported having a psychiatric disorder (Table 1), with 3 (1.4%) diagnosed with ADHD, 9 (4.2%) with Anxiety Disorder, 15 (7.1%) with Depression, and 1 (0.05%) with Bipolar Disorder. None of the participants who reported having ADHD mentioned taking any medication. (Table 1)

Table 1. Characteristics of the Participants

		N	%
Gender	Male	98	(46.7 %)
	Female	112	(53.3 %)
Grade	1th class	37	(17.9 %)
	2nd class	38	(18.1 %)
	3rd class	12	(5.7 %)
	4th class	14	(6.7 %)
	5th class	35	(16.7 %)
	6th class	71	(33.8 %)
Grade Point Average (Mean±SD)		75.73±13.20	
Grade repetition	yes	16	(7.6 %)
	no	194	(92.4 %)
Perceived socioeconomic status	low	18	(8.6 %)
	middle	143	(68.1 %)
	high	49	(23.3 %)
Smoking	yes	78	(37.1 %)
	no	132	(62.9 %)
History of psychiatric disorders	yes	28	(13.3 %)
	no	182	(86.7 %)

There was no significant difference in academic success, perceived socioeconomic level, and psychiatric disorders between genders (p>0.05). However, a higher

incidence of smoking was found among male students compared to females ($\chi^2:5.00$, p=0.0031).

The average ASRS score of the participants was 31.2 ± 11.32 . The ASRS scores were dichotomized (0: no, 1: yes) to identify individuals at high risk for ADHD. Participants scoring four or above in the dichotomized scoring of the ASRS part A were defined as being at high risk for ADHD (25, 26). Our study found that 50 participants (24.3%) were at high risk for ADHD (Table 2). The ASRS part A scores of 4 participants could not be calculated due to missing data.

The total HAD scores of the participants were 16.15 ± 6.87 , with the anxiety and depression scores being 9.33 ± 4.24 and 6.80 ± 3.88 , respectively (Table 2). Furthermore, when evaluating participants against the depression (≥ 7) and anxiety (≥ 10) cut-off scores of the

HAD scale, it was found that 86 participants (41.1%) scored above the cut-off for anxiety, and 98 (47.1%) for depression, indicating they were at risk in these areas (Table 2). The Rosenberg Self-Esteem Scale score of the participants was 19.84 ± 6.00 .

Participants were divided into two groups based on high (ASRS dichotomized score ≥ 4) and low (ASRS dichotomized score ≤ 4) ADHD risk, and scale scores and certain sociodemographic characteristics were compared. The group at risk of ADHD had significantly worse scores in anxiety, depression, and self-esteem (Table 2). No differences were found in academic success, perceived socioeconomic level, and smoking between the two groups (Table 2).

Table 2. Clinical and demographic characteristics of students at low and high risk of ADHD

		Low Risk	ADHD High Risk*	Total	P	Z/t/ χ^2
HADS-Total		14.88 ± 6.48	19.90 ± 6.85	16.15 ± 6.87	<0.001	-4.14 ^a
HADS-A		8.66 ± 4.11	11.07 ± 3.78	9.33 ± 4.24	0.001	-3.44 ^b
HADS-A	≥ 10	54 (34.6 %)	31 (60.8 %)	85 (41.1 %)	0.001	10.87 ^c
	≤ 10	102 (65.4 %)	20 (39.2 %)	122 (58.9 %)		
HADS-D		6.21 ± 3.50	8.83 ± 4.41	6.80 ± 3.88	<0.001	-3.48 ^b
HADS-D	≥ 7	63 (40.6 %)	35 (68.6 %)	98 (47.6 %)	0.001	12.05 ^c
	≤ 7	92 (59.4 %)	16 (61.4 %)	108 (52.4 %)		
RSES		20.56 ± 5.75	17.97 ± 6.14	19.84 ± 6.00	0.048	-1.97 ^b
Grade success		76.04 ± 12.13	73.87 ± 16.03	75.72 ± 13.20	0.354	-0.927 ^b
Perceived socioeconomic status	low	13 (8.4 %)	5 (9.8 %)	18 (8.7 %)	p=0.519	0.439 ^c
	middle	105 (67.7 %)	36 (70.6 %)	141 (68.4 %)		
	high	37 (23.9 %)	10 (19.6 %)	47 (22.8 %)		
Smoking	no	98 (62.8 %)	33 (64.7 %)	131 (63.3 %)	p=0.86	0.06 ^c
	yes	58 (37.2 %)	18 (35.3 %)	76 (36.7 %)		

^a Student's t-test, ^b Mann-Whitney U test, ^c Chi-Square test

HADS: Hospital Anxiety Depression Scale; HADS-A: Hospital Anxiety Depression Scale Anxiety subscale; HADS-D: Hospital Anxiety Depression Scale Depression subscale; RSES: Rosenberg Self Esteem Scale

*ASRS dichotomized score ≥ 4

When evaluating the scale scores by gender, only the HAD Anxiety subscale showed a difference (Mann Whitney U test, $Z=-3.07$ $p=0.002$). Females had higher levels of anxiety compared to males. No significant differences were found in other scale scores between genders ($p>0.05$).

Significant correlations were found between ADHD scores and anxiety, depression, and self-esteem scores (Table 3). This correlation was consistent across both genders.

Table 3. Bivariate analysis between study variables in high risk ADHD students

	ASRS	HADS	HADS-D	HADS-A	RSES
ASRS	1				
HADS	.57**	1			
HADS-D	.46**	.80**	1		
HADS-A	.51**	.87**	.44**	1	
RSES	-.38**	-.64**	-.46**	-.61**	1

** $p<0.01$

ASRS: Adults ADHD Self-Report Scale; HADS: Hospital Anxiety Depression Scale; HADS-A: Hospital Anxiety Depression Scale Anxiety subscale; HADS-D: Hospital Anxiety Depression Scale Depression subscale; RSES: Rosenberg Self Esteem Scale

Binary logistic regression analysis was conducted to determine the risk of occurrence of variables measured in our study in individuals with a high risk of ADHD. In the regression model, individuals with a dichotomized score ≥ 4 in ASRS part A were added as dependent variables. Data significantly associated with ADHD scores (HAD A, HAD-D, and Rosenberg Self-Esteem Scale) were included as independent

variables. Variables were added to the model as categorical or numerical data. Stepwise regression analysis was performed. The model's predictability was determined to be 77.6% (-2 Log likelihood:205.7, Nagelkerke R Square:0.125, Hosmer-Lemeshow $p=0.576$). The regression analysis found that a high risk of ADHD increased anxiety and depression scores but had no significant effect on self-esteem (Table 4).

Table 4. Final model of logistic regression analyses for predicting ADHD

	Coefficient (B)	Standard Error (SE)	Wald	p	Exp(B)	95% CI
RSES	-.447	.460	.942	0.332	.64	.259-1.577
HADS-A	.102	.050	4.127	0.042	1.108	1.004-1.222
HADS-D	.138	.049	7.83	0.005	1.147	1.042-1.263

HADS-A: Hospital Anxiety Depression Scale Anxiety subscale; HADS-D: Hospital Anxiety Depression Scale Depression subscale; RSES: Rosenberg Self Esteem Scale

4. Discussion and Conclusion

In this study, we examined the relationship between ADHD symptoms, depression, anxiety, and self-esteem among medical students. Our findings revealed that 47% of the students scored above the threshold for depression, and 41% for anxiety, with high-risk ADHD students showing significantly worse scores in anxiety, depression, and self-esteem. Additionally, high ADHD risk was influential in the emergence of anxiety and depression symptoms but did not significantly predict self-esteem levels.

24% of our participants were found to be at high risk for ADHD, which seems high compared to recent research (16, 32). Although the small sample size and the use of self-report scales, which may lead to false positives (33), should be considered, this finding suggests that a significant portion of undergraduate students might experience difficulties related to ADHD. It is crucial to note that a high risk for ADHD does not necessarily equate to a full diagnosis, as structured clinical interviews were not conducted in this study. Symptoms of internalizing that may be associated with attention problems could have contributed to the high rate of ADHD risk detected by self-report scales. Indeed, the association of ADHD-like symptoms with increased depression, anxiety, and stress has been shown (34, 35). Future research should incorporate clinical assessments to validate these findings.

While ADHD in adulthood has been reported to be more common in males, similar to childhood (36, 37), our findings are in line with studies by Das et al. (38) and Kwak et al. (35), which suggest no gender difference in adulthood. This result indicates possible gender differences in the course of ADHD in adulthood and suggests a decrease in gender differences in ADHD symptoms. We also observed that the intensity of ADHD symptoms did not make a difference in academic success in our sample of medical students, suggesting that students with ADHD in a challenging field like medicine might have better cognitive functionalities and coping skills, possibly affecting their academic performance.

Our study confirmed a strong relationship between ADHD symptoms and anxiety and depression. ADHD symptoms were significantly correlated with higher anxiety and depression scores, supporting previous findings that ADHD increases the risk for internalizing symptoms. The persistence of ADHD symptoms into adulthood affects functional areas, and the addition of comorbid conditions complicates matters further. Anxiety and depression, commonly accompanying ADHD, are among the most frequent psychiatric disorders in adulthood. Clinically significant ADHD symptoms can lead to productivity issues and anxiety about failing to meet academic expectations (39). Evidence suggests that individuals with ADHD symptoms demonstrate less emotional coping, higher negative affect, and lower problem-solving skills in challenging and emotionally demanding situations (40, 41). These characteristics, which may pose a risk for internalizing symptoms, could play a role in the development of psychosocial difficulties in individuals with ADHD. In our study, 41% of the students were at risk for anxiety and 47% for depression, consistent with another study we conducted on medical students in our country (42), but higher than recent meta-analyses on anxiety and depression prevalence in medical students (43, 44). The high ADHD symptoms found in our study are thought to contribute to this. Furthermore, anxiety and depression were more prevalent in the group with ADHD symptoms. While some studies have shown no relationship between anxiety, depression, and ADHD (45, 46), our findings are consistent with previous research indicating that ADHD increases the risk of internalizing symptoms (47-49). These findings underscore the importance of early identification and treatment of ADHD to mitigate the development of mood disorders.

Early internalizing symptoms associated with ADHD may be related to emotional regulation difficulties due to ADHD symptoms (49). Levy (50) suggested that the strong relationship between ADHD and anxiety symptoms could be explained by similar brain structure pathologies characterizing both

disorders, a proposal that may also apply to depression (49). Nigg and Casey (51) mentioned that ADHD symptoms could play a role in affective response and cognitive control. The frequent co-occurrence of anxiety and depression with ADHD may also be due to these individuals living with the disorder for a long time, as ADHD symptoms typically emerge in childhood and often continue into adulthood. Especially in untreated cases, difficulties in sustaining attention can lead to feelings of failure and disappointment, which might be related to the high levels of anxiety and depression found in our sample. Indeed, while 4.2% of participants reported a diagnosis of ADHD, none were receiving regular treatment, underscoring the importance of continued treatment for ADHD, not only for the disorder itself but also for comorbidities. Understanding the similarities and differences between ADHD and other common clinical conditions will significantly contribute to clinical practice.

ADHD symptoms in adulthood also result in decreased self-esteem, affecting psychological adjustment (52). Academic difficulties, social challenges, and negative feedback from the environment experienced in earlier life stages of individuals with ADHD can be risk factors for the development of this feeling. The reason for the more noticeable decrease in self-esteem during young adulthood is likely due to the critical phase of self-perception and identity formation in the university environment. This risk may increase in an academic environment like medical school, which requires high levels of organization, follow-up, and time management skills. Therefore, when assessing individuals with ADHD, it is crucial to evaluate anxiety and depression, as anxiety can increase feelings of inadequacy and fear of failure, while depression can lead to a more widespread sense of hopelessness and negative self-view. Hence, any intervention aimed at improving self-esteem in students with ADHD should address these comorbid conditions. However, while ADHD symptoms were related to lower self-esteem, our regression analysis did not find a significant predictive effect of ADHD on self-esteem. This may be due to the high cognitive abilities and coping mechanisms of

medical students, which help them manage their symptoms effectively. Nonetheless, addressing self-esteem issues in students with ADHD is crucial, as low self-esteem can exacerbate other mental health problems.

The relationship between cigarette smoking and ADHD symptoms was not clearly established in our study. Smoking has been associated with higher rates of psychiatric symptoms, including ADHD, anxiety, and depression (53,54). However, our analysis did not find a significant difference in smoking rates between high and low ADHD risk groups. Future studies should explore this relationship further, considering the intensity and duration of smoking habits and their direct impact on psychiatric symptoms.

While evaluating the findings of our study, its limitations should also be considered. Firstly, our sample consisted only of students from a single university. Our sample being composed of medical students also limits the generalizability of the results to the entire population. Secondly, although no differences were found in academic success, smoking, and perceived social support between groups with high and low ADHD symptoms, further investigation into more environmental and familial factors might have been beneficial. Thirdly, our study used self-report scales and did not conduct clinical interviews. The use of self-report scales might have led to higher reported rates of the measured parameters and could affect the validity of the results. Furthermore, the use of self-report scales, especially in the presence of comorbid conditions with overlapping symptoms, could lead to positive ADHD symptom reports. Fourthly, the cross-sectional nature of the study limits the generalizability of the results. Lastly, Our study is not adequately addressing confounding factors such as participants' past psychiatric history and medication use should be acknowledged. These factors can significantly impact the severity of ADHD symptoms and associated conditions like anxiety and depression. Including these variables in future analyses could provide a more comprehensive understanding of the relationship between ADHD symptoms and mental health outcomes.

In conclusion, our findings indicate that symptoms of ADHD, depression, and anxiety are highly prevalent among medical students. Although internalizing symptoms may increase self-reported ADHD symptoms, consistent with the literature, our study found that increased ADHD symptoms measured by the ASRS in young adulthood increase the risk for the development of mood symptoms. While the mechanisms underlying the relationship between ADHD and various comorbid conditions are still being studied, early treatment of ADHD seems to reduce the

risk of developing mood symptoms and decrease in self-esteem. Moreover, untreated conditions will undoubtedly affect the professional lives of these future doctors. Therefore, it is important to assess young individuals with ADHD symptoms for internalizing symptoms, particularly anxiety and depression. Future research should incorporate longitudinal designs and consider a wider range of confounding factors to better understand the complex interplay between ADHD and mental health outcomes.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC, 2013.
2. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
3. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
4. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
5. Shen Y, Chan BSM, Liu J, Meng F, Yang T, He Y, et al. Estimated prevalence and associated risk factors of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) among medical college students in a Chinese population. *J Affect Disord*. 2018;241:291-6.
6. Zhong S, Lu L, Wilson A, Wang Y, Duan S, Ou J, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and suicidal ideation among college students: A structural equation modeling approach. *J Affect Disord*. 2021;279:572-7.
7. DuPaul GJ, Weyandt LL. Introduction to special series on college students with ADHD. *J Atten Disord*. 2009;13(3):232-3.
8. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiat*. 2016;3(6):568-78.
9. Barkley RA, Murphy, K. R., & Fischer, M. ADHD in adults: What the science says. New York, NY: Guilford Press; 2008.
10. Anastopoulos AD, DuPaul GJ, Weyandt LL, Morrissey-Kane E, Sommer JL, Rhoads LH, et al. Rates and Patterns of Comorbidity Among First-Year College Students With ADHD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2018;47(2):236-47.
11. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):716-23.
12. Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone SV. How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res*. 2010;177(3):299-304.
13. Garcia CR, Bau CH, Silva KL, Callegari-Jacques SM, Salgado CA, Fischer AG, et al. The burdened life of adults with ADHD: impairment beyond comorbidity. *Eur Psychiatry*. 2012;27(5):309-13.
14. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(4):991-1010.
15. van Amsterdam, J, van der Velde, B, Schulte, M, van den Brink, W. Causal Factors of Increased Smoking in ADHD: A Systematic Review. *Substance Use & Misuse*. 2017; 53(3), 432-445.
16. Harrison AG, Alexander SJ, Armstrong IT. Higher Reported Levels of Depression, Stress, and Anxiety Are Associated With Increased Endorsement of ADHD Symptoms by Postsecondary Students. *Can J Sch Psychol*. 2013;28(3):243-60.
17. Karawekpanyawong N, Wongpakaran T, Wongpakaran N, Boonnag C, Siritikul S, Chalanunt S, et al. Impact of Perceived Social Support on the Relationship between ADHD and Depressive Symptoms among First Year Medical Students: A Structural Equation Model Approach. *Children (Basel)*. 2021;8(5).
18. Tyssen R, Vaglum P. Mental health problems among young doctors: an updated review of prospective studies. *Harv Rev Psychiatry*. 2002;10(3):154-65.

19. Kita Y, Inoue Y. The Direct/Indirect Association of ADHD/ODD Symptoms with Self-esteem, Self-perception, and Depression in Early Adolescents. *Front Psychiatry*. 2017;8:137.
20. Babinski DE, Pelham WE, Molina BSG, Waschbusch DA, Gnagy EM, Yu JH, et al. Women with Childhood ADHD: Comparisons by Diagnostic Group and Gender. *J Psychopathol Behav*. 2011;33(4):420-9.
21. Newark PE, Elsasser M, Stieglitz RD. Self-Esteem, Self-Efficacy, and Resources in Adults With ADHD. *J Atten Disord*. 2016;20(3):279-90.
22. Chew BL, Jensen SA, Rosen LA. College students' attitudes toward their ADHD peers. *J Atten Disord*. 2009;13(3):271-6.
23. Gray S, Woltering S, Mawjee K, Tannock R. The Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): utility in college students with attention-deficit/hyperactivity disorder. *PeerJ*. 2014;2.
24. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*. 2005;35(2):245-56.
25. Adler LA, Spencer T, Faraone SV, Kessler RC, Howes MJ, Biederman J, et al. Validity of pilot Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) to Rate Adult ADHD symptoms. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18(3):145-8.
26. Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, Van Brunt DL. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2007;16(2):52-65.
27. Dogan S, Oncu B, Varol-Saracoglu G, Kucukgoncu S. Validity and reliability of the Turkish version of the Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1). *Anadolu Psikiyat De*. 2009;10(2):77-87.
28. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
29. Aydemir O, Guvenir G, Kuey L, Kultur S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1997;8:280-7.
30. Rosenberg M. *Society and the adolescent self-image*. Princeton NJ: Princeton University Press; 1965.
31. Cuhadaroglu F. *Self-esteem in adolescents*. Unpublished dissertation. Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara 1986.
32. Nankoo MMA, Palermo R, Bell JA, Pestell CM. Examining the Rate of Self-Reported ADHD-Related Traits and Endorsement of Depression, Anxiety, Stress, and Autistic-Like Traits in Australian University Students. *J Atten Disord*. 2019;23(8):869-86.
33. Atwoli L, Owiti P, Manguro G, Ndambuki D. Self-reported attention deficit and hyperactivity disorder symptoms among university students in Eldoret, Kenya. *East Afr Med J*. 2010;87(5):187-91.
34. Jarrett MA. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms, anxiety symptoms, and executive functioning in emerging adults. *Psychol Assess*. 2016;28(2):245-50.
35. Kwak YS, Jung YE, Kim MD. Prevalence and correlates of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in Korean college students. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:797-802.
36. Adler LA, Faraone SV, Sarocco P, Atkins N, Khachatryan A. Establishing US norms for the Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1) and characterising symptom burden among adults with self-reported ADHD. *Int J Clin Pract*. 2019;73(1):e13260.
37. Ebejer JL, Medland SE, van der Werf J, Gondro C, Henders AK, Lynskey M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in Australian adults: prevalence, persistence, conduct problems and disadvantage. *PLoS One*. 2012;7(10):e47404.
38. Das D, Cherbuin N, Butterworth P, Anstey KJ, Eastaer S. A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. *PLoS One*. 2012;7(2):e31500.
39. Feifel D. ADHD in adults: the invisible rhinoceros. *Psychiatry (Edmont)*. 2007;4(12):60-2.
40. Retz W, Stieglitz RD, Corbisiero S, Retz-Junginger P, Rosler M. Emotional dysregulation in adult ADHD: What is the empirical evidence? *Expert Rev Neurother*. 2012;12(10):1241-51.
41. Seymour KE, Chronis-Tuscano A, Halldorsdottir T, Stupica B, Owens K, Sacks T. Emotion regulation mediates the relationship between ADHD and depressive symptoms in youth. *J Abnorm Child Psychol*. 2012;40(4):595-606.
42. Eyüboğlu M, Eyüboğlu D, Duran O, Karademir SB, Karaaslan F, Alyu FM. Depression, anxiety, sleep problems and suicidal behavior among medical students: A cross-sectional comparison study between first and sixth year students (tur). *J Clin Psy*. 2021;24(1):61-8.
43. Puthran R, Zhang MW, Tam WW, Ho RC. Prevalence of depression amongst medical students: a meta-analysis. *Med Educ*. 2016;50(4):456-68.
44. Quek TT, Tam WW, Tran BX, Zhang M, Zhang Z, Ho CS, et al. The Global Prevalence of Anxiety Among Medical

- Students: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15).
45. Power TJ, Costigan TE, Eiraldi RB, Leff SS. Variations in anxiety and depression as a function of ADHD subtypes defined by DSM-IV: do subtype differences exist or not? *J Abnorm Child Psychol*. 2004;32(1):27-37.
 46. Nelson JM, Gregg N. Depression and anxiety among transitioning adolescents and college students with ADHD, dyslexia, or comorbid ADHD/dyslexia. *J Atten Disord*. 2012;16(3):244-54.
 47. Nyer M, Farabaugh A, Fehling K, Soskin D, Holt D, Papakostas GI, et al. Relationship between sleep disturbance and depression, anxiety, and functioning in college students. *Depress Anxiety*. 2013;30(9):873-80.
 48. Wolk CB, Carper MM, Kendall PC, Olino TM, Marcus SC, Beidas RS. Pathways to anxiety-depression comorbidity: A longitudinal examination of childhood anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2016;33(10):978-86.
 49. Shen Y, Zhang Y, Chan BSM, Meng F, Yang T, Luo X, et al. Association of ADHD symptoms, depression and suicidal behaviors with anxiety in Chinese medical college students. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):180.
 50. Levy F. Synaptic gating and ADHD: a biological theory of comorbidity of ADHD and anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(9):1589-96.
 51. Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol*. 2005;17(3):785-806.
 52. Shaw-Zirt B, Popali-Lehane L, Chaplin W, Bergman A. Adjustment, social skills, and self-esteem in college students with symptoms of ADHD. *J Atten Disord*. 2005;8(3):109-20.
 53. Kollins SH, McClernon FJ, Fuemmeler BF. Association between smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(10):1142-7.
 54. Glass K, Flory K. Are symptoms of ADHD related to substance use among college students? *Psychol Addict Behav*. 2010;24(3):427-34.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 21 Date: 21.03.2023).

Informed Consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Authorship Contributions: Conceptualization, methodology, and writing – original draft, ME, BD and DE, formal analysis, investigation, supervision, DA, and AEA, data curation, methodology, ME, BD,DE, and AEA. All authors contributed to the interpretation of data and approved the final version.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Pediyatrik Palyatif Bakımda Yatan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Clinical and Demographic Characteristics of Patients Hospitalised in Paediatric Palliative Care: A Single Centre

Sefika Aldas, Ozlem Ersoy, Sanlıay Sahin

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Abstract: The demand for pediatric palliative care is increasing. This study aimed to evaluate the clinical and demographic characteristics of patients hospitalized in Mersin's pediatric palliative center over the past six months. Files of inpatients aged 1 month to 18 years, followed between 01/06/2023 and 01/01/2024 in the Pediatric Palliative Care Service of Mersin City Training and Research Hospital, were retrospectively reviewed. The median age of 279 patients (59.1% boys, 40.9% girls) was 62 months, with a median hospitalization length of 7 days. The most common diagnosis was cerebral palsy and mental motor retardation (42.7%). Malignancy was among the least common diagnoses (0.7%). Lower respiratory tract infections (46.2%) and increased seizure frequency (20.8%) were frequent hospitalization reasons. While 69.5% of the patients were Turkish citizens, 15.8% were from out of the city. 67.4% were admitted from the pediatric emergency department, and 32.6% from intensive care units. 17.2% had a tracheostomy and were dependent on home mechanical ventilation. Among those requiring nutrition, 10% were fed by nasogastric tube and 20% by percutaneous endoscopic gastrostomy. A ventriculoperitoneal shunt was present in 11% of patients. Pressure sores were detected in 6.5%. 93.2% were discharged, 6.1% were transferred to the pediatric intensive care unit, and 15 patients died. More resources are needed for oncological patient support. Further studies should address pediatric palliative care more broadly and overcome field deficiencies.

Keywords: Care, children, palliative, pediatric, end-of-life

Özet: Günümüzde pediyatrik palyatif bakıma olan talep ve gereksinim giderek artmaktadır. Bu nedenle, Mersin'deki pediyatrik palyatif merkezinde son altı ay içinde yatan hastaların klinik ve demografik özelliklerini değerlendirmeyi ve bu alanda edindiğimiz deneyimleri paylaşmayı hedefledik. Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Palyatif Bakım Servisi'nde, 01/06/2023 ile 01/01/2024 tarihleri arasında takip edilen, 1 ay ile 18 yaş aralığındaki yatan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen 279 hastanın (%59.1 erkek, %40.9 kız) medyan yaşı 62 ay ve medyan yatış süresi 7 gün olarak belirlendi. En yaygın yatış tanısı %42.7 ile serebral palsi ve mental motor retardasyondur. Malignite ise %0.7 ile en az görülen yatış tanılarından biri idi. Yatış nedenleri arasında alt solunum yolu enfeksiyonları (%46.2) ve nöbet sıklığında artış (%20.8) öne çıkmaktaydı. Hastaların %32.6'sı yoğun bakım sonrası tedavi için kabul edilmişti. %69.5'i Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı iken, şehir dışından gelen hasta sayısı %15.8'di. %67.4'ü çocuk acil servisinden, %32.6'sı yoğun bakım ünitelerinden kabul edilmişti. %17.2'sinde trakeostomi mevcuttu ve ev tipi mekanik ventilatör bağımlıydı. Beslenme gereksinimi olan hastaların %10'u nazogastrik tüp, %20'si ise perkütan endoskopik gastrostomi ile beslenmekteydi. Hastaların %11'inde ventriküloperitoneal şant mevcuttu. Bası yarası %6.5'inde tespit edildi. %93.2'si taburcu edilirken, %6.1'i çocuk yoğun bakım ünitesine devredildi. Sonuç olarak, 15 hasta yaşamını yitirdi. Onkolojik hastaların takibi ve desteklenmesi için daha fazla kaynağa ihtiyaç vardır. Pediyatrik palyatif bakımın daha geniş kapsamda ele alınması ve bu alandaki eksikliklerin giderilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bakım, çocuk, palyatif, pediyatrik, yaşam sonu

ORCID ID of the authors: ŞA. [0009-0006-9222-6163](https://orcid.org/0009-0006-9222-6163), ÖE. [0000-0002-7318-4264](https://orcid.org/0000-0002-7318-4264), ŞŞ. [0000-0001-8418-1889](https://orcid.org/0000-0001-8418-1889)

Received 06.05.2024

Accepted 02.08.2024

Online published .05.08.2024

Correspondence: Şefika ALDAŞ– Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin, Türkiye

e-mail: drsefikaaldas@gmail.com

1. Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), pediatrik palyatif bakım (PPB) çocukların ve ailelerinin yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen, hayatı kısıtlayan ve kronik hastalığı olan çocuklarla ilgilenen, fiziksel, psikolojik ve psikososyal ihtiyaçlarına odaklanan ve multidisipliner bir yaklaşım sunan yeni bir sağlık alanı olarak tanımlanmaktadır (1). Kronik hastalıklar, uzun süreli veya kalıcı tıbbi durumları ifade eder. Bu hastalıklar genellikle ilerleyici olup, sürekli tıbbi bakım ve izlem gerektirir. Kronik hastalıklara sahip çocuklar genellikle birden fazla organı etkileyen birçok sağlık sorunuyla karşı karşıya kalırlar. Örnekler arasında metabolik hastalıklar, nöromusküler hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar geliştiren konjenital kalp hastalıkları ve terminal dönem kanser hastaları bulunur (2). Teknoloji bağımlı çocuklar, yaşamak ve temel vücut fonksiyonlarını sürdürebilmek için sürekli medikal cihazlara bağlı olan çocuklardır. Bu cihazlar arasında ventilatörler, beslenme pompaları ve diyaliz makineleri bulunabilir (3).

Her yıl dünya çapında, PPB'ye ihtiyaç duyan çocuk sayısı 21 milyona kadar çıkmaktadır ve bunların 8 milyonu PPB gerektiren problemlere sahiptir (4). PPB, yetişkin palyatif bakımdan çeşitli yönlerden önemli ölçüde farklılıklar gösteren bir uzmanlık alanıdır. Çocuklarda palyatif bakım, yetişkinlerle kıyaslandığında daha az ölüm vakası görülmektedir. Teşhislerin çoğu çocuklara özgüdür ve birçok durum son derece nadirdir. Palyatif bakım süreci çocuklarda birkaç gün, ay veya bazı durumlarda uzun yıllara yayılabilir. Sağlık bakım desteği özellikle teknolojiye bağımlı olan çocuklar için sadece çocuğu değil, aileyi de kapsamaktadır. Çocuklar yaşamı kısıtlayan bir durumla karşı karşıya olsalar dahi fiziksel, duygusal ve bilişsel olarak gelişimlerine devam ederler. Özellikle üzücü olan, çocuğun iletişim becerileri ve durumunu anlama yeteneğidir. Bu nedenle, PPB sürecindeyken eğitim ve oyun sağlanması önemlidir ve birçok ülkede yasal bir hak olarak kabul edilmektedir (5). 2009 yılında Türkiye'de ulusal kanser kontrol programı kapsamında

palyatif bakımın önemi vurgulanmış ve ardından T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen "Palyatif Bakım (Palya-Türk) Projesi" ile palyatif bakım medikal bir disiplin olarak kabul edilmiştir. 2015 yılından itibaren Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından palyatif bakım merkezlerinin tescillenmesi süreci başlatılmış ve bu merkezler özellik arz eden birimler arasına alınmıştır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı bünyesinde hizmet veren tescilli 11 çocuk palyatif bakım merkezi bulunmaktadır ve bu merkezlerde toplam 123 palyatif bakım yatağı mevcuttur. Türkiye, hizmet sunumu sınıflamasında, palyatif bakım hizmetlerinin %39 oranında yerel servisler aracılığıyla sağlandığı ülkeler arasında yer almakta olup, bu hizmetlerin büyük bir kısmı devlet destekli hastanelerde sunulmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan yönetmeliklerle, palyatif bakımın tanımı yapılmış, bu bakımın kurumsallaşması, hizmetlerin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması, eğitilmiş ve deneyimli ekiplerin oluşturulması ve hasta ile ailelerinin bu hizmetlere erişiminin sağlanması hedeflenmiştir (6). Sağlık Bakanlığı tarafından palyatif bakım, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini artırmayı amaçlayan, fiziksel, psikososyal ve ruhsal destek sağlayan bir hizmet olarak tanımlanır. Palyatif bakım hizmetlerine yatış endikasyonları, tedavi edilemez ve ilerleyici hastalıkların son aşamalarında olan hastalar, semptom yönetimi gerektiren kronik hastalıklara sahip bireyler ve kompleks bakım gereksinimleri olan teknoloji bağımlı çocukları kapsar. Palyatif bakımın düzeni, multidisipliner bir yaklaşımla, hastaların fiziksel, duygusal ve ruhsal ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik olarak organize edilmiştir. Palyatif bakım hizmetlerindeki temel amaç, hayatı tehdit eden bir hastalığa sahip bireylerin yaşadığı acıyı hafifletmek için gereken kapsamlı yaklaşımı sunmaktır (7, 8). Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte birçok çocuk kanser, doğumsal/genetik bozukluklar, nöromusküler hastalıklar gibi çoklu tedavi ve PPB gerektiren ciddi ve yaşamı tehdit eden kronik durumlarla beraber yaşamaktadır. Çocuk palyatif bakım alanında son yıllarda hızlı bir büyüme yaşanmış olsa da, yaşamı tehdit eden koşulları olan çoğu çocuk henüz

evrensel bir standart olarak eş zamanlı palyatif bakım alamamaktadır (9, 10).

Bu çalışma, ülkemizde gelişmekte olan bir alan olan PPB'da yatan hastaların klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi, yaşam sonu bakımın etkinliğinin değerlendirilmesi ve bu alandaki gereksinimlerin anlaşılması amacıyla yapılmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk palyatif bakım servisi'nde, Haziran 2023 ile Ocak 2024 tarihleri arasında altı aylık bir süre boyunca takip edilen, 1 ay ile 18 yaş arasındaki toplam 279 hasta üzerinde Mersin Toros Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayıyla gerçekleştirilmiştir. (Protokol No: E-22.04.2024/67). Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, pediatri servisinde toplam 130 yatak, 30 çocuk yoğun bakım, 60 yenidoğan yoğun bakım yatağı ile çocuk hastalarımıza kapsamlı bakım sağlamaktadır. Hastanemiz çocuk palyatif bakım servisi, Sağlık Bakanlığı bünyesinde hizmet veren tescilli toplam 24 palyatif bakım yatağı ile hizmet sunmaktadır. Çocuk palyatif ekibi; Bir profesör doktor, bir uzman doktor, hemşire, diyetisyen/beslenme uzmanı, nutrisyon hemşiresi, fizyoterapist, klinik psikolog, çocuk gelişimi uzmanı, iş-üçümlü terapisti (ergoterapist) ve manevi bakım uzmanından oluşmaktadır. Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk palyatif bakım servisi, yaklaşık 5 yıldır aktif olarak hasta kabul etmektedir. Her hastaya bir refakatçi, genellikle anne eşlik etmektedir. Hasta başına düşen hemşire sayısı standart servislere göre daha yüksek tutulmakla beraber hastaların ihtiyaçlarına göre düzenlenir. Odalar genellikle tek kişilik olup, gerekli olduğunda izolasyon şartlarına uygun olarak düzenlenir. İzolasyon odaları, enfeksiyon riskini minimize etmek için özel olarak tasarlanmıştır. Çocuk palyatif bakım servisinde yatmakta olan hastaların ayrıntılı dosya verileri retrospektif olarak hastanemiz veritabanından kaydedildi. Çalışmaya, yaşam kalitesini artırmak ve semptom yönetimi sağlamak amacıyla palyatif bakım ihtiyacı olan çocuk hastalar dahil edildi. Bu kapsamda, kronik ve tedavi edilemez hastalıklara sahip çocuklar değerlendirildi. Akut ve kısa süreli

tedavi gerektiren durumlar, palyatif bakım kriterlerine uymayan hastalar, dosya bilgileri eksik veya yetersiz olan hastalar, yenidoğanlar, 18 yaşın üzerindeki hastalar ve tekrarlayan yatışlar çalışmaya dahil edilmedi. Bu amaçla, hayatı tehdit eden hastalığı olan ve kronik bakım ihtiyacı bulunan hastaların klinik ve demografik özelliklerini içeren özgün bir veri toplama formu oluşturuldu. Tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, etnik köken), PPB merkezine hangi klinikten kabul edildiği, tanıları (metabolik, nörolojik, genetik, solunumsal, gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik/onkolojik, renal, endokrinolojik ve travma gibi diğer nedenler), yatış esnasında bası yarısı olup olmadığı, solunum cihazı ihtiyacı, trakeostomi ve beslenme durumu, yatış süreleri ve hastaneden taburculuk durumları hasta dosyalarından kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 20.0 version software (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde (%), ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılmaması nedeni ile ortalama, minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

3. Bulgular

Altı ay süresince PPB merkezinde yatarak tedavi gören 279 hasta çalışmaya dahil edildi. Tekrarlayan yatışlarla birlikte toplam yatış sayısı 419'du. Hastaların 114'ü (%40.9) kız, 165'i (%59.1) erkekti. Ortalama yaş=62 (min=5, maksimum=216) ay'dı. Hastalarımızın 194'ü (%69.5) Türkiye Cumhuriyeti (TC) vatandaşı iken, 85'i (%30.5) Suriye uyruklu idi. Şehir dışından sevkle gelen hasta sayısı 44 (% 15.8) idi. PPB merkezinde yatan hastaların %67.4'ü (n= 188) çocuk acil servisinden, ikinci sırada ise toplamda %32.6'sı (n= 91) yenidoğan yoğun bakım (YDYB) (%7.2) ve çocuk yoğun bakım ünitelerinden (ÇYBÜ) (%25.4) kabul edilmişti. Medyan yatış süresi 7 gündü (en az=1, en fazla=71). Hastaların %17.2'sinde (n= 48) trakeostomi mevcuttu ve %17.2 (n=

48) hastanın ev tipi mekanik ventilatör kullanmaktaydı. Hastaların %10'u (n= 28) nazogastrik (NG) tüp, %20.1'i (n= 56) ise perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) tüpü yardımıyla enteral beslenme ürünleriyle beslenmekteydi. Hastaların %69.5'u (n= 194)

oral beslenebiliyordu. Bası yarası ise hastaların %6.5'inde (n= 18) mevcuttu. Hastaların %11.1'inde (n=31) ventrikülperitoneal şant (VP) vardı. Hastaların demografik ve genel klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve genel klinik özellikleri.

Toplam, n	Toplam
	279 n (%)
Cinsiyet, n, K/E	114/165 (40.9/59.1)
Uyruğu	
TC	194 (69.5)
Suriye	85 (30.5)
Şehir dışından sevkle gelen hasta sayısı	44 (15.8)
Geldiği klinik	
Çocuk acil	188 (67.4)
Yoğun bakım (Çybü, Ydybü)	91 (32.6)
ÇYBÜ	71 (25.4)
YDYBÜ	20 (7.2)
Akrabalık	80 (28.7)
Aşıları tam	143 (51.3)
Trakeostomi varlığı	48 (17.2)
Ev tipi mekanik ventilatör ihtiyacı	48 (17.2)
Beslenme değerlendirme	
Enteral beslenme	
NG tüp	28 (10)
PEG	56 (20.1)
Oral	194 (69.5)
Parenteral beslenme	2 (0.7)
Bası yarası mevcudiyeti	18 (6.5)
Hastaneden taburculuk durumu	
Eve taburcu	260 (93.2)
ÇYBÜ'ne transfer	17 (6.1)
Ölüm	15 (5.4)

Hastaların tanı kategorisi; serebral palsiler %42.7 (n= 119) ile en sık görülen tanıyı oluşturmaktaydı. Metabolik/nörometabolik hastalıklar, hipoksik beyin hasarı, travma

sonrası beyin hasarı sırasıyla %16.5, %13.3 ve %8.2 olarak giderek azalan sıklıkta görülmekteydi. Malign hastalık tanısı 2 hastada mevcuttu. Hastaların tanı kategorisi Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların tanı kategorisi, (n=279)

Tanımlar	n	%
Serebral palsi, MMR	119	42.7
Metabolik/Nörometabolik hastalıklar	46	16.5
Hipoksik beyin hasarı	37	13.3
Travma sonrası beyin hasarı	23	8.2
Diğer	18	6.5
Meningomyelosel/hidrocefali	16	5.7
Genetik/konjenital sendromlar	12	4.3
Konjenital kalp hastalıkları	6	2.2
Malignite	2	0.7

Yatış nedenleri değerlendirildiğinde; alt solunum yolu enfeksiyonları %46.2 ile en fazla sayıyı oluşturuyordu. Bunu sırasıyla nöbet sıklığında artış (%20.8), diğer enfeksiyonlar (%18.3) ve yoğun bakım sonrası tedavinin devamı, eve uyum süreci, anne/babaların çocukların bakımı ile ilgili eğitimi için yatışlar (%10) oluşturmaktaydı

(Tablo 3). Hastaların genel semptomlarına ve sistem etkilenmelerine baktığımızda birinci sırada nörolojik semptomlar %68.8 (n=192), daha sonra solunum sistemi semptomları %20.8 (n=58) ve gastrointestinal semptomlar %6.1 (n=17) gelmekteydi, diğer semptomların sıklığı azalarak devam ediyordu. Sistemlerin tutulumu Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların PPB'ne yatış nedenleri ve sistemlerin etkilenimi

Yatış nedenleri	n=279 %
Alt solunum yolu enfeksiyonu	129 (46.2)
Nöbet sıklığında artış	58 (20.8)
Diğer enfeksiyonlar	51 (18.3)
Yoğun bakım sonrası yatış	28 (10)
Diğer nedenler	13 (4.7)
Sistemlerin tutulumu	
Nörolojik semptomlar (nöbet, spastisite, hipotoni, konfüzyon)	192 (68.89)
Solunum sistemi semptomları (solunum sıkıntısı, apne, aşırı sekresyon)	58 (20.8)
Gastrointestinal semptomlar (GİS kanama, bulantı, kusma, ishal, diyare, disfaji, reflü vb.)	17 (6.1)
Nefrolojik sistem (İYE, nörojen mesane, renal taş, renal yetmezlik, hipertansiyon vb)	7 (2.5)
Kardiyovasküler semptomlar (taşikardi, bradikardi, myokardit vb)	4 (1.4)
Endokrin (hipo-hipertroidi, hipo-hiperglisemi, DM, diğer hormonal bozukluklar)	1 (0.4)

GİS: Gastrointestinal sistem, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Hastaların taburculuk durumu incelendiğinde %93.2'sinin evine taburcu edildiği, %6.1'inin ise kötüleştiği için çocuk yoğun bakım ünitesine transfer edildiği saptandı. PPB servisinde hastaların %5.4'ünün (n=15) durumu ölüm ile sonuçlandı (Tablo 1).

4. Tartışma

Tıbbi ve teknolojik tedavilerdeki gelişmeler sayesinde son yıllarda bebek ve çocuk ölümleri belirgin şekilde azalmıştır, ancak hayatı tehdit eden kronik hastalıklarla yaşayan teknolojiye bağımlı çocukların sayısında hızlı bir artış yaşanmaktadır. Bu çocuklar çoğu yirmi yıl öncesine göre daha uzun yaşamakta ancak sıklıkla yaşamlarını sürdüren teknolojilere bağımlı olmaktadır. Bu durum, PPB merkezlerine olan ihtiyacın dünya genelinde artmasına neden olmuştur (11).

Türkiye'de PPB hizmetleri ilk olarak 2015 yılında başlamıştır. Ülkemizde son istatistiklere göre, toplam 5,438 palyatif bakım yatağının sadece 129'u pediatrik yataklardan oluşmaktadır. Dünya Palyatif Bakım Atlası'na göre, çocuklar küresel palyatif bakım ihtiyacının %7'sini oluşturmaktadır. Bu bağlamda, Türkiye'de PPB yatak sayısının 350'nin üzerinde olması gerekmektedir (12). Bu çalışmanın amacı, ülkemizin en fazla sayıda 24 yataklı pediatrik palyatif bakım ünitesinde takip edilen hastaların genel özelliklerini değerlendirmek ve klinik deneyimlerimizi paylaşarak bu konuda yapılması gereken düzenlemelere ışık tutmaktır. Çalışmamızda yaş ortalaması 62 ay idi. Gans ve ark (13) tarafından yapılan bir çalışmada, PPB ünitesinde takip edilen hastaların yaş ortalaması ve kız-erkek oranının benzer olduğu görüldü. Hastalarımızın hastanede ortalama kalış süresi 7 gün olup, en uzun süre yatan hasta 71 gün süreyle kalmıştır. Palyatif bakım ünitelerimizdeki ortalama yatış süreleri literatür ile uyumluydu (2, 13-15). Hastanemizde, YDYB kliniklerinden sendromik bebekler veya kronik hastalığı olan çocukların ev tipi mekanik ventilatör ihtiyacı nedeniyle yoğun bakım ünitelerinden devralınması ve ailelerin eğitimi amacıyla palyatif bakım hizmeti oldukça yaygındır. Yüksek hasta sayımız, bu ihtiyacın önemini ve gerekliliğini vurgulamaktadır. Takip

ettiğimiz hastalarda tanı kategorisine bakıldığında, nörolojik semptomları olan serebral palsi, MMR ve nörometabolik hastalıkların ilk sırada olduğu görüldü. Bu sonuç literatür ile uyumluydu (16, 17). 2015 yılında yapılan, palyatif bakımın bir bileşeni olan evde bakım hizmeti alan hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada benzer şekilde birinci sırayı serebral palsi ve motor mental retardasyonu olan nörolojik hastaların aldığı gözlemlenmiştir (16). Ancak literatürdeki bazı çalışmalarda, PPB hastalarında genetik hastalıklar ve konjenital sendromlar, çalışmamızdan farklı olarak ilk sıralarda yer almaktadır (13, 18). Literatürde, PPB ünitelerindeki onkolojik hastaların oranı genellikle %20 olarak bildirilmektedir (16). Bu çalışmada, izlenen onkolojik hastaların yalnızca %0.7'sinin pediatrik palyatif bakım hizmetlerinden faydalandığı belirlenmiştir. Bu oran, merkezimizde onkolojik hastaların pediatrik palyatif bakım imkanlarından yeterince yararlanmadığını göstermektedir. Bu durumun, aileler ve sağlık profesyonelleri arasında bu konuda yeterli bilgi ve farkındalığın olmamasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Onkolojik hastalığı olan çocukların palyatif bakım ihtiyacı olabileceği, bu konudaki farkındalığın ve bakımdan sorumlu hastaya temas eden herkesin bilgi düzeyinin artırılması gerektiğini göstermektedir. Ancak, bu çalışmanın tek merkez deneyimi olduğu ve hastanemizin işleyiş protokolünün genele yansıtılmasının uygun olmayacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması ve PPB hizmetlerinin yaygınlaştırılması ve bilinirliğinin artırılması önemlidir.

Hastalarımızın %17.2'sinin ev tipi mekanik ventilatöre bağımlı olduğu ve trakeostomiden solunum desteği almakta olduğu görüldü. Literatürde bu konuda farklı sonuçlar bulunmaktadır. Nolte-Buchholtz ve ark.'nın (19) yaptığı bir çalışmada bu oranı % 8 olarak tespit edilirken, Ayar ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada %49 hasta ev tipi mekanik ventilatör bağımlıydı. Yine Sargın ve ark.'nın (21) yaptığı çalışmada, bu çalışma ile benzer olarak hastaların %16.4'ünde trakeostomi mevcutken, %14.8'inin ev tipi mekanik ventilatöre

gereksinimi olduğu tespit edildi. Hastalarımızın %32.6'sı çocuk yoğun bakım ve YDYB ünitelerinden devralınmıştı. Palyatif bakım gerektiren hastaların çoğu, PPB hizmetlerinin eksikliği nedeniyle çocuk yoğun bakım veya normal yataklı servislerde tedavi edilmektedir. Palyatif bakım ünitelerinin sayısının ve kalitesinin artması, yoğun bakım ünitelerindeki yatak doluluk oranlarını azaltabilir. Böylece ÇYB ihtiyacı olan bir çocuk için sevk zincirine gerek olmadan Pedyatrik palyatif bakımda, semptomların hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından gerekli müdahaleler yapılabilir. Oral beslenme, sosyal etkileşimlerden faydalanmasına olanak tanırken, NG ve PEG ile beslenme ise beslenme güvenliğini ve etkinliğini artırmaktadır. Ayrıca, bu beslenme yöntemleri, semptom yönetiminde etkili olmaktadır; örneğin, oral beslenme yoluyla ağrı kesici ilaçların alımı kolaylaşabilir (16). Yatış süreleri boyunca hastalarımızın beslenme tercihleri genellikle oral alıma dayalıydı. Sadece beslenme ihtiyaçlarını karşılayamadıkları dönemde parenteral beslenmeye geçen hasta sayımız %0.7 olarak kaydedildi. Bu sayı, palyatif bakım standartlarına göre oldukça düşüktü ancak çalışmamızla benzer literatürler mevcuttur (20, 21). Her hasta için uygun ve etkili beslenme planları oluşturmak için sürekli olarak kaynaklarımızı güçlendirmemiz gereklidir. Çalışmamızda, hastalarımızın %93.2'si taburcu edilirken, %6.1'i çocuk yoğun bakım servisine devredildi. Mortalite oranı ise %5.4 olarak belirlendi. Feudtner ve ark. (22) PPB'da %30 oranında mortalite bildirmiştir. Bu bulgular, sağlık hizmetlerimizin etkinliği ve hasta bakımının kalitesi açısından önemli bir göstergedir. Çalışmanın retrospektif olması ve onkolojik hasta sayısının sınırlı olması kısıtlayıcı faktörlerdir. PPB gereksinimlerini kapsamlı bir şekilde anlamak ve ele almak için daha

büyük çaplı ve çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu tür araştırmalar, daha kapsamlı ve güvenilir sonuçlar elde etmemize katkı sağlayabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın tek merkez olması ve kısa bir döneme ait verilerin değerlendirilmesi en önemli kısıtlılıklarındandır. Palyatif bakım hastalarının mevcut durumları ve hastalığın prognozunu belirlemek için daha çok erişkin hastalara yönelik skorlama ve ölçekler mevcut olmakla birlikte çocukluk yaş grubuna özgün indeksler bulunmamakta ve mevcut ölçekler maalesef etkin kullanılamamaktadır.

Ülkemizde palyatif bakım merkezlerinin hasta takipleri, yatış endikasyonları veya uygulamalar ile ilgili yönetmelik ve esasları standardize edildiği kılavuzlar bulunmamaktadır. Palyatif bakımlara yönelik özellikli eğitim ve sertifikasyon programlarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bu konuya yönelik gerek hastane içinde yerel gerekse ülke çapında komisyonlar ile palyatif bakım merkezlerinde ki hasta bakım kalitesinin artırılması hedeflenmelidir.

5. Sonuç

PPB, çocukların yaşam kalitesini artırmak ve semptomları hafifletmek için çok önemlidir. Pedyatrik palyatif bakım alanında ülkemizde halihazırda yapılması gereken bir çok düzenleme mevcuttur. Özellikle onkolojik hastaların takibi ve desteklenmesi konusunda daha fazla kaynağa ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuçlarımız, PPB'in daha geniş bir kapsamda ele alınması gerektiğini göstermektedir. Bu alandaki eksiklikleri gidermek ve pedyatrik palyatif bakım hizmetlerini geliştirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Organization WH. Integrating palliative care and symptom relief into paediatrics: a WHO guide for health-care planners, implementers and managers. 2018.
2. Amarri S, Ottaviani A, Campagna A, De Panfilis L. Children with medical complexity and paediatric palliative care: a retrospective cross-sectional survey of prevalence and needs. Italian Journal of Pediatrics. 2021;47(1):110.

3. Alexander D, Quirke MB, Berry J, Eustace-Cook J, Leroy P, Masterson K, et al. Initiating technology dependence to sustain a child's life: a systematic review of reasons. *Journal of Medical Ethics*. 2022;48(12):1068-75.
4. Connor SR, Downing J, Marston J. Estimating the global need for palliative care for children: a cross-sectional analysis. *Journal of pain and symptom management*. 2017;53(2):171-7.
5. Chambers L. A guide to children's palliative care. *Supporting Babies, Children and Young People with Life-Limiting and Life-Threatening Conditions and Their Families*. 2018.
6. AZ. KP. Dünya'da ve Türkiye'de Pediatrik Palyatif bakımın Gelişimi. Nobel Kitabevi;. 2021.
7. Kavşur Z, Sevimli E. Türkiye'deki Palyatif Bakım Hizmetlerinin Bazı Gelişmiş Ülkeler İle Karşılaştırılması. *Uluslararası Sosyal Bilimler Akademisi Dergisi*. 2020(4):715-30.
8. Göksel F, Şenel G, Oğuz G, Özdemir T, Aksakal H, Türkkani MH, et al. Development of palliative care services in Turkey. *European Journal of Cancer Care*. 2020;29(6):e13285.
9. Weaver MS, Rosenberg AR, Tager J, Wichman CS, Wiener L. A summary of pediatric palliative care team structure and services as reported by centers caring for children with cancer. *Journal of palliative medicine*. 2018;21(4):452-62.
10. Yotani N, Kizawa Y. Specialist palliative care service for children with life-threatening conditions: A nationwide survey of availability and utilization. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2018;56(4):582-7.
11. Rhee E, Morrison W. Pediatric Palliative Care and the Pediatric Intensive Care Unit. *Current Pediatrics Reports*. 2018;6:166-72.
12. Çelebi FZÖ, Şahin Ş. Pediatrik palyatif bakımda verilen hizmet kalitesini belirleyen faktörler. *Journal of Medicine and Palliative Care*.3(4):372-5.
13. Gans D, Hadler MW, Chen X, Wu S-H, Dimand R, Abramson JM, et al. Cost analysis and policy implications of a pediatric palliative care program. *Journal of pain and symptom management*. 2016;52(3):329-35.
14. Sargın F, Değirmencioğlu S, Sevgili A, Çelik JB. Evaluation of Demographic, Clinical Characteristics and Laboratory Values of Pediatric Patients Followed in Palliative Care. *Pediatric Practice and Research*. 2023;11(2):43-6.
15. Jagt-van Kampen CT, Kars MC, Colenbrander DA, Bosman DK, Grootenhuis MA, Caron HN, et al. A prospective study on the characteristics and subjects of pediatric palliative care case management provided by a hospital based palliative care team. *BMC palliative care*. 2017;16:1-10.
16. Harputluoğlu N, Çelik T. Pediatrik Palyatif Bakım. *Journal of Dr Behcet Uz Children's Hospital*. 2020;10(1).
17. Ayar G, Şahin Ş, Uysal Yazıcı M, Gündüz RC, Yakut Hİ, Demirel F. Çocuk Hastalarda Evde Bakım Hizmetlerinin Değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Disease/Cocuk Hastalıkları Dergisi*. 2015;9(1).
18. Ayar G, Şahin Ş, Çelebi FZÖ. Pediatrik Palyatif Bakım-Ankara Deneyimi. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi*. 2022;3(3):1-9.
19. Nolte-Buchholtz S, Zernikow B, Wager J. Pediatric patients receiving specialized palliative home care according to German law: a prospective multicenter cohort study. *Children*. 2018;5(6):66.
20. Ganime A, Şahin Ş, Çelebi FZÖ. Pediatrik Palyatif Bakım-Ankara Deneyimi. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi*. 2022;3(3):1-9.
21. Sargın F, Değirmencioğlu S, Sevgili A, Çelik JB. Evaluation of Demographic, Clinical Characteristics and Laboratory Values of Pediatric Patients Followed in Palliative Care. *Pediatric Practice and Research*. 2023;11(2):43-6.

22. Feudtner C, Kang TI, Hexem KR, Friedrichsdorf SJ, Osenga K, Siden H, et al. Pediatric palliative care patients: a prospective multicenter cohort study. *Pediatrics*. 2011;127(6):1094-101.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Toros Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2024/67 Onay Tarihi:22.04.2024).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: SA, OE. Tasarım: SA, OE, SŞ. Veri Toplama veya İşleme: SA. Analiz veya Yorum: SA, OE, SŞ. Literatür Taraması: SA, OE, SŞ. Yazma: SA

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of Osteoporosis Risk and Awareness in Women Aged 45 and Over Admitted to a University Hospital

Bir Üniversite Hastanesine Başvuran 45 ve Üzeri Yaş Grubu Kadınlarda Osteoporoz Riski ve Osteoporoz Farkındalığının Değerlendirilmesi

¹Mine Tepetaş, ¹Alaettin Ünsal, ²Ali Kılınc, ³Sevda Sungur, ⁴Zehra Akdağ, ¹Erman Kavlu, ¹Didem Arslantaş

¹Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Public Health; Eskişehir, Türkiye
²Beyşehir District Health Directorate, Konya, Türkiye
³Eskişehir Tepebaşı District Health Directorate, Eskişehir, Türkiye
⁴Ankara Etlik City Hospital, Department of Psychiatry, Ankara, Türkiye

Abstract: Osteoporosis is a metabolic disease that disrupts the microarchitecture of the bone. As life expectancy increases, so does the frequency of osteoporosis. Osteoporosis is a preventable disease and its progression can be slowed. The aim of this study is to assess the risk and awareness of osteoporosis in women and to investigate the variables thought to be associated with it. This cross-sectional study was conducted on 451 women aged 45 years and older. The Osteoporosis Risk Scale (ORS) and the Osteoporosis Awareness Scale (OAS) were used in this study. The study group consisted of women aged 45 to 85 years, with an average age of 57.8 ± 9.3 years. In this study, 402 women were found to be at risk for osteoporosis. The women's ORS scores ranged from 5 to 40, with an average of 19.6 ± 4.2 points. OAS scores ranged from 27 to 107, with an average of 57.7 ± 15.0. A weak negative correlation was found between ORS scores and OAS scores. This study found that 89.1% of women were at risk for osteoporosis. Women who were not obese, were not taking medication for osteoporosis in postmenopause and did not have a medically diagnosed bone disease had a higher risk of osteoporosis. Women's awareness of osteoporosis was moderate. Any educational movement to protect against osteoporosis, a preventable disease, will protect society from osteoporosis by empowering individuals to recognize their own risk factors and take steps to reduce them.

Keywords: Osteoporosis, women, 45 years and above, osteoporosis risk, osteoporosis awareness

Özet: Osteoporoz, kemiklerin mikro mimari yapısını bozan metabolik bir hastalıktır. Yaşam süresi uzadıkça osteoporoz sıklığı da artmaktadır. Osteoporoz önlenilebilir bir hastalıktır ve ilerlemesi yavaşlatılabilir. Bu çalışmanın amacı kadınlarda osteoporoz riskini ve farkındalığını değerlendirmek ve ilişkili olduğu düşünülen değişkenleri incelemektir. Bu kesitsel çalışma 45 yaş ve üzeri 451 kadın üzerinde yürütülmüştür. Çalışmada Osteoporoz Risk Ölçeği (ORÖ) ve Osteoporoz Farkındalık Ölçeği (OFÖ) kullanılmıştır. Çalışma grubu, yaş ortalaması 57,8 ± 9,3 yıl olan 45-85 yaş arası kadınlardan oluşmaktadır. Bu çalışmada 402 kadının osteoporoz açısından risk altında olduğu tespit edilmiştir. Kadınların ORÖ skorları 5 ile 40 arasında değişmekte olup ortalama 19,6 ± 4,2 puandır. OFÖ skorları 27 ile 107 arasında değişmekte olup ortalama skor 57,7 ± 15,0'dir. ORÖ skorları ile OFÖ skorları arasında zayıf bir negatif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada kadınların %89,1'inin osteoporoz riski altında olduğu bulunmuştur. Obez olmayan, postmenopozal dönemde osteoporoz için ilaç kullanmayan ve tıbbi olarak teşhis edilmiş kemik hastalığı olmayan kadınlarda osteoporoz riski daha yüksekti. Kadınların osteoporoz konusundaki farkındalığı orta düzeydeydi. Önlenilebilir bir hastalık olan osteoporozdan korunmaya yönelik her türlü farkındalık hareketi bireylerin kendi risk faktörlerini tanımasını ve bunları azaltmak için önlem almasını sağlayarak osteoporozu karşı toplumu koruyacaktır.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, kadın, 45 yaş ve üstü, osteoporoz riski, osteoporoz farkındalığı

ORCID ID of the authors: MT. [0000-0003-4747-7220](https://orcid.org/0000-0003-4747-7220), AÜ. [0000-0001-8353-1605](https://orcid.org/0000-0001-8353-1605), AK. [0000-0002-0577-8570](https://orcid.org/0000-0002-0577-8570), SS. [0000-0002-0186-0331](https://orcid.org/0000-0002-0186-0331), ZA. [0009-0005-7573-2913](https://orcid.org/0009-0005-7573-2913), EK. [0009-0006-8542-150X](https://orcid.org/0009-0006-8542-150X), DA. [0000-0002-5263-3710](https://orcid.org/0000-0002-5263-3710)

Received 19.04.2024

Accepted 05.08.2024

Online published 06.08.2024

Correspondence: Mine TEPETAŞ– Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Public Health; Eskişehir, Türkiye
e-mail: minetepetas@gmail.com

1. Introduction

Osteoporosis is a metabolic disease that leads to deterioration of the microarchitectural structure of bone due to decreased mineral density, resulting in increased bone fragility (1). Osteoporosis has two main risk factors: genetic predisposition and lifestyle. Genetic risk factors include being white, female and having a family history of hip fractures, as well as certain conditions such as cystic fibrosis, porphyria, Marfan syndrome and homocystinuria. Lifestyle-related risk factors include a low body mass index, frequent falls, smoking and alcohol consumption, vitamin D deficiency, a sedentary lifestyle and immobility. Many factors known to cause osteoporosis are also important risk factors for this condition. Excessive caffeine consumption, a diet low in calcium and protein and high in sodium are other factors that increase the risk of osteoporosis. Chronic diseases such as rheumatoid arthritis, chronic liver disease, heart failure, hyperparathyroidism, diabetes mellitus, Cushing's syndrome, chronic renal failure and hypogonadism can promote the development of osteoporosis (2). Conditions such as early menopause (before the age of 45), late menarche (after the age of 15), absence of childbirth and prolonged secondary amenorrhoea, which can lead to oestrogen hormone deficiency, are known to increase the risk of osteoporosis (3).

According to the International Osteoporosis Foundation (4), more than 500 million people over the age of 50 are affected by osteoporosis worldwide. The National Osteoporosis Foundation of the United States reports that more than 54 million people are at risk of osteoporosis (5). In the European region, approximately 32 million people have been diagnosed with osteoporosis (6). According to the FRACTURK study conducted in 2012 by the Turkish Osteoporosis Association and the Turkish Statistical Institute, 50% of people over the age of 50 are diagnosed with osteopenia and 25% with osteoporosis (7).

In recent years, the incidence of osteoporosis has increased due to people's increased life expectancy. The number of fractures associated with osteoporosis has also

increased. Osteoporosis leads to hospitalizations due to the negative health consequences. It is estimated to cause more economic losses than diseases with high morbidity and mortality such as cancer, hypertension and rheumatological diseases (8).

Osteoporosis is a major health problem, especially for women. It is estimated that about 80% of osteoporosis patients are women, which may explain the high morbidity and mortality of osteoporosis in postmenopausal women (9). One of the most important complications of osteoporosis is bone fractures. Non-traumatic injuries occur in over 30% of women over 75 years of age and in about 50% of women over 85 years of age. It is estimated that additional vertebral fractures occur. Fractures can lead to restricted movement, short stature and chronic pain. According to one report, new fractures occurring at an older age can lead to an increase in disability (10).

Patients diagnosed with osteoporosis have a higher risk of hip fractures. It is estimated that one in five older people will suffer a hip fracture in their lifetime. Hip fractures have serious negative health consequences, with around 20-40% of patients dying within a year. Therefore, hip fracture is the most serious negative health consequence of osteoporosis (11). In Türkiye, the incidence of hip fractures is lower than in European countries, but it is gradually increasing (12).

Osteoporosis is a preventable disease and its progression can be slowed down. To prevent osteoporosis, it is crucial to eliminate known risk factors such as smoking and alcohol consumption and to supplement the diet with calcium. Preventing osteoporosis includes raising awareness of the disease, including calcium in the diet, exercising regularly, not smoking or drinking alcohol, and considering hormone therapy after menopause (2). It is particularly important to raise awareness of osteoporosis. It is important to raise awareness of osteoporosis, especially among women and older people who are at higher risk. This can be achieved by providing them

with knowledge about osteoporosis and its effects. Raising awareness will help to take preventive measures.

Osteoporosis is a preventable disease that can lead to morbidity and mortality, especially in postmenopausal women. It is important for individuals to be aware of osteoporosis in order to prevent it. The aim of this study was to determine the osteoporosis risk of women aged 45 years and older who had applied to Eskişehir Osmangazi University Health, Practice and Research Hospital for any reason, to investigate some variables thought to be related to osteoporosis, and to evaluate osteoporosis awareness.

2. Materials and Methods

The study is a cross-sectional study conducted on women aged 45 years and older who presented to Eskişehir Osmangazi University (ESOGU) Health, Practice and Research Hospital for any reason between January 18, 2023 and April 30, 2023. ESOGU Noninvasive Clinical Research Ethics Committee approval No. 37 dated 17.01.2023 was obtained to conduct this study. The necessary approvals were obtained from the Chief Medical Officer of ESOGU Health Practice and Research Hospital for data collection in the study.

In our study, a questionnaire based on the literature was used for data collection (6,9). The questionnaire included some sociodemographic characteristics of the women who applied to the hospital (age, marital status, education level, family income, etc.), some variables thought to be related to the risk of osteoporosis (smoking status, menopausal status, use of medications containing steroids/cortisone, etc.), ORS questions and OAS questions.

The number of women to be included in the study was determined to be at least 384 using the G Power program (v 3.1) (osteoporosis prevalence in Turkey: 50%, margin of error: 5%, confidence interval: 95%). The study group consisted of a total of 451 adult female patients who were admitted to the hospital during the data collection period and agreed to participate in the study. During the study,

women aged 45 years and older who had applied to the hospital for any reason were interviewed in the general waiting rooms of the outpatient clinics and informed about the subject and purpose of the study. After verbal consent to participate in the study was obtained, the women to be observed completed the prepared questionnaires. This process took about 10-15 minutes.

The ORS was used to determine the women's risk of osteoporosis. This scale was developed by Kayacan et al. in 2011 and consists of 16 questions. Questions 1, 2, 6 and 15 of the scale range from 0 to 1, question 4 ranges from 0 to 2, questions 3 and 5 range from 0 to 3 and questions 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 and 16 range from 0 to 4. The scores achievable with the scale range from 0 to 48, with those achieving a score of 17 and above being considered at risk of osteoporosis (13).

In this study, the OAS was used to assess the level of osteoporosis awareness in women. This scale was developed by Choi et al. (14) in 2008 and their Turkish validity and reliability study was conducted by Aktürk et al. (15) in 2021. The scale consists of 27 4-point Likert-type questions. The answers to the questions are rated as follows: "I know very well (4)", "I know (3)", "I know a little (2)", "I don't know at all (1)". The scale ranges from 27-108, and the higher the score, the better the level of awareness about osteoporosis.

In our study, obesity was defined as a body mass index of 30 or higher. The income status of the family was defined as "poor", "medium" and "good" according to the women's own assessment. Smokers were defined as those who smoked at least one cigarette per day. "Regularly physically active" was defined as people who were physically active for 30 minutes per day at moderate intensity (brisk walking, slow running, swimming, gardening, sports/fitness)".

The data obtained was analyzed on a computer using the statistical program SPSS (v15.0). The Shapiro-Wilk test was used to assess the suitability of the data for normal distribution. The chi-square test and Spearman

correlation analysis were used for statistical analysis. In Spearman correlation analysis, the r value between 0.000-0.299 indicates a weak relationship, between 0.300-0.700 indicates a moderate relationship, between 0.701-0.990 indicates a strong relationship, and 0.991 and above indicates a perfect relationship (13). $p \leq 0.05$ was accepted as the value for statistical significance.

3. Results

The age of the study group ranged from 45 to 85 years, and the mean age was 57.8 ± 9.3

years. In the study group, 130 (28.8%) were obese, 337 (74.7%) were married, 165 (36.6%) had a secondary school degree or less, and 324 (71.8%) reported having a median family income. In this study, 402 (89.1%) of the women were found to be at risk of osteoporosis. The distribution of those with and without osteoporosis risk in the study group according to some sociodemographic characteristics is shown in Table 1.

Table 1. The distribution of people with and without osteoporosis risk in the study group according to some sociodemographic characteristics

Sociodemographic characteristics	Risk of osteoporosis			Test value χ^2 ; p
	No n(%) ^a	Yes n(%) ^a	Total n(%) ^b	
Age group (years)				
Under 59	30 (10.6)	252 (89.4)	282 (62.5)	0.002; 0.965
60 and above	19 (11.2)	150 (88.8)	169 (37.5)	
Obesity				
No	24 (7.5)	297 (92.5)	321 (71.2)	12,014; 0.001
Yes	25 (19.2)	105 (80.8)	130 (28.8)	
Marital status				
Married	34 (10.1)	303 (89.9)	337 (74.7)	0.542; 0.462
Not married	15 (13.2)	99 (86.8)	114 (25.3)	
Education status				
Middle school and below	17 (9.3)	165 (90.7)	165 (36.6)	2,454; 0.293
High school	12 (9.3)	117 (90.7)	129 (28.6)	
University and above	20 (14.3)	120 (85.7)	140 (31.0)	
Family income status				
Bad	3 (8.1)	34 (91.9)	37 (8.2)	0.903; 0.637
Middle	34 (10.5)	290 (89.5)	324 (71.8)	
Good	12 (13.3)	78 (86.7)	90 (20.0)	
Total	49 (10.9)	402 (89.1)	451 (100.0)	-

a : Row percentage, b : Column percentage

108 (23.9%) of the women reported smoking, 378 (83.8%) reported being menopausal, 60 (15.9%) reported taking osteoporosis medications during menopause, 41 (9.1%) reported taking corticosteroid medication, 334 (74.1%) had previously been informed about osteoporosis, 157 (34.8%) had a family

history of osteoporosis, 237 (52.5%) stated that they were regularly physically active. The distribution of people with and without osteoporosis risk in the study group according to some osteoporosis-related characteristics is shown in Table 2.

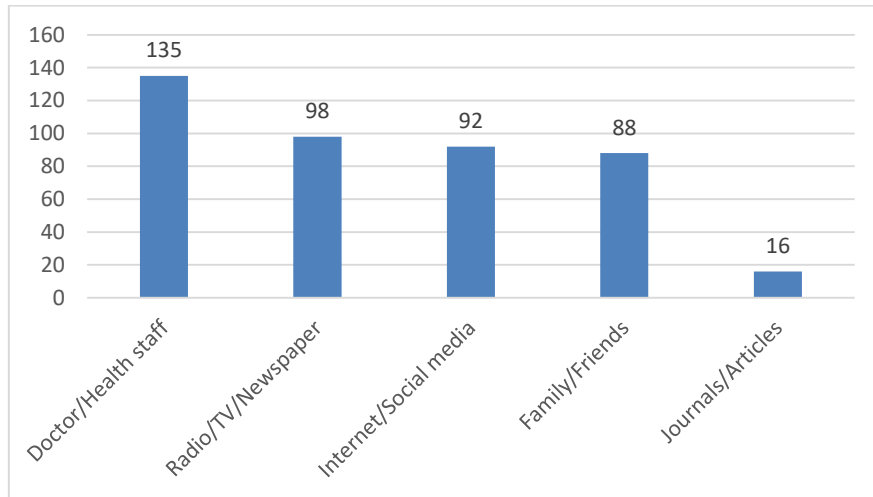
Table 2. The distribution of people with and without osteoporosis risk in the study group according to some osteoporosis-related characteristics

Some variables associated with osteoporosis risk	Risk of osteoporosis			Test value χ^2 ; p
	No n (%) ^a	Yes n (%) ^a	Total n (%) ^b	
Smoking status				
Not smoking	42 (12.2)	301 (87.8)	343 (76.1)	2,254; 0.133
Smoking	7 (6.5)	101 (93.5)	108 (23.9)	
Menopausal status				
No	5 (6.8)	68 (93.2)	73 (16.2)	0.998; 0.318
Yes	44 (11.6)	334 (88.4)	378 (83.8)	
Medication use for osteoporosis in the postmenopausal period*				
No	29 (9.1)	289 (90.9)	318 (84.1)	10,881; 0.001
Yes	15 (25.0)	45 (75.0)	60 (15.9)	
History of any physician-diagnosed chronic disease				
No	12 (7.0)	159 (93.0)	171 (37.9)	3,594; 0.058
Yes	37 (13.2)	243 (86.6)	280 (62.1)	
History of using any medication containing corticosteroids				
No	44 (10.7)	366 (89.3)	410 (90.9)	Fisher's ; 0.792
Yes	5 (12.2)	36 (87.8)	41 (9.1)	
Previous history of learning about osteoporosis				
No	14 (12.0)	103 (88.0)	117 (25.9)	0.074; 0.786
Yes	35 (10.5)	299 (89.5)	334 (74.1)	
History of knowledge about bone mineral density measurement				
No	22 (9.3)	215 (90.7)	237 (52.5)	0.970; 0.325
Yes	27 (12.6)	187 (87.4)	214 (47.5)	
History of previous bone mineral density measurement				
No	25 (9.4)	242 (90.6)	267 (59.2)	1,167; 0.280
Yes	24 (13.0)	160 (87.0)	184 (40.8)	
History of any physician-diagnosed bone disease				
No	26 (7.9)	303 (92.1)	329 (72.9)	9,917; 0.002
Yes	23 (18.9)	99 (81.1)	122 (27.1)	
Family history of osteoporosis				
No	29 (9.9)	265 (90.1)	294 (65.2)	0.602; 0.438
Yes	20 (12.7)	137 (87.3)	157 (34.8)	
Regular physical exercise status				
No	26 (12.1)	188 (87.9)	214 (47.5)	0.465; 0.495
Yes	23 (9.7)	214 (90.3)	237 (52.5)	
Total	49 (10.9)	402 (89.1)	451 (100.0)	-

^a: Row percentage, ^b: Column percentage, *: The evaluation was made on menopausal women.

117 (25.9%) of the study participants stated that they had never heard of osteoporosis. Of those who stated that they had already learned about osteoporosis, the most common sources of information were "health professionals/doctors" at 31.5% and

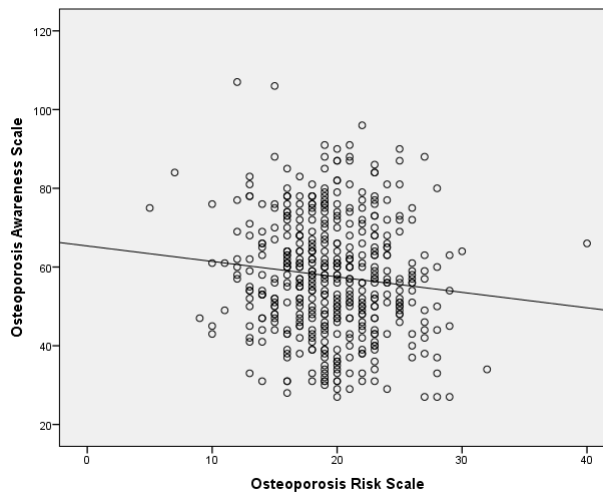
"radio/TV/newspapers" at 22.8%. The distribution of sources from which the study participants stated that they had obtained information about osteoporosis is shown in Graph 1.



Graph 1. The distribution of sources from which the study participants stated that they had obtained information about osteoporosis (Numbers were calculated based on the answers given)

The women's scores on the Osteoporosis Risk Scale ranged from 5 to 40, with an average of 19.6 ± 4.2 (median: 19.0) points. On the Osteoporosis Awareness Scale, they scored between 27 and 107, with a mean of 57.7 ± 15.0 (median: 57.0) points. A weak negative correlation was found between the results of

the Osteoporosis Risk Scale and the results of the Osteoporosis Awareness Scale ($r=-0.099$, $p=0.036$). The distribution of the women's scores on the Osteoporosis Risk Scale and the Osteoporosis Awareness Scale is shown in Graph 2.



Graph 2. The distribution of the women's scores on the Osteoporosis Risk Scale and the Osteoporosis Awareness Scale

4. Discussion and Conclusion

Osteoporosis is a disease that can be prevented and whose progression can be slowed down. Especially in postmenopausal women, the decline in estrogen levels, a protective hormone against osteoporosis, is an important factor that increases the risk of

osteoporosis (14). Identifying people at high risk of osteoporosis and raising awareness of this issue is very important to reduce the morbidity and mortality caused by osteoporosis.

Although it is known that the risk of osteoporosis is lower in obese people and osteoporosis-related fractures are less frequent, some studies conducted in recent years have reported that internal organ fat causes an increased inflammatory response in obese people and the resulting accelerated loss of bone tissue increases the risk of osteoporosis (15–17). In our study, the risk of osteoporosis was found to be lower in obese women than in non-obese women. A study by Gandham et al. reports that the risk of developing osteoporosis and bone fractures in old age increases with decreasing body mass index (18). A study by Compston et al. reported that obesity is not a significant risk factor for osteoporosis (19). Gaining scientific knowledge is a dynamic process. Therefore, the discovery of new information may change some of the existing information. One of the reasons for the different results reported in the studies could be the evolution of scientific knowledge over time.

One of the main reasons for the development of osteoporosis in postmenopausal women is bone loss due to estrogen deficiency. During this time, it may be useful to compensate for the estrogen deficiency with medication to protect against osteoporosis (20). This study showed that the risk of osteoporosis was lower in postmenopausal women who took osteoporosis medication. A study conducted by Ji et al. reported that the risk of osteoporosis was lower in women taking osteoporosis prevention medication (21). In a study by Kaplan et al. it was reported that there was no difference in osteoporosis risk between those who took medication to prevent osteoporosis and those who did not (22). The reasons for the different results in the studies include the different methods used to assess the risk of osteoporosis.

It is known that the incidence of osteoporosis is higher in people with a history of chronic disease (2). This could be due to the fact that some of the drugs used to treat chronic diseases cause osteoporosis. In our study, there was no difference in osteoporosis risk between those with a history of chronic disease and those without. 62.1% of the study group had a history of doctor-diagnosed chronic disease. The most common of these

diseases were hypertension, diabetes mellitus, goiter and asthma/COPD. In a study by Pinar et al. it was reported that diabetes mellitus, hyperthyroidism and rheumatic diseases were the most common diseases among the participants. In a study by Umay et al. it was reported that hypertension, diabetes mellitus and thyroid diseases were the most common diseases among the participants (23). The reasons for the different results in the studies could be that the study groups had different socio-demographic characteristics.

It was found that 74.1% of the study group already knew about osteoporosis. There was no difference in risk between those who already knew about osteoporosis and those who did not. The most common sources from which women get information about osteoporosis are: healthcare professionals/doctors, radio/TV/newspapers and internet/social media. In a study conducted by Elsabagh et al, participants' knowledge of osteoporosis was inadequate and the sources from which they obtained information were as follows: Television/mass media, friends/family and healthcare professionals (24). In the Barzanji et al. study, 56.6% of participants were knowledgeable about osteoporosis and the most common sources from which they obtained their information were: Television, friends/family and magazines/newspapers (25). One of the reasons for the different results in the studies could be that the women have different socio-cultural characteristics because they come from different countries.

The most effective measure to prevent osteoporosis is to take protective measures to prevent the development of the disease. Women with high osteoporosis awareness are expected to take precautionary measures by knowing their risks and trying to reduce their risk of osteoporosis. This study found that women's risk of osteoporosis decreased as their awareness of osteoporosis increased. A study conducted by Bayındır et al. reported that no association was found between the level of osteoporosis awareness and the risk of osteoporosis (26). In the study by Lewiecki et al. it was reported that osteoporosis awareness was lower in women at risk of osteoporosis (27). One of the reasons for the different

results of studies on a similar topic in the literature could be the use of different measurement tools to determine osteoporosis risk and osteoporosis awareness.

In this study, most women (89.1%) were found to be at risk of osteoporosis. The risk of osteoporosis is higher in women who are not obese, who are not taking medication for postmenopausal osteoporosis and who do not have a medically diagnosed bone disease. It can be said that women's awareness of osteoporosis is moderate. There is a negative correlation between osteoporosis awareness and osteoporosis risk. Another point that is just as important in preventing osteoporosis as reducing risk factors is increasing awareness

of osteoporosis. In this context, it may be useful to plan and implement educational measures for women. Further research is needed on this topic.

5. Limitations

The limitations of this study are that the study was conducted on women who attended the outpatient clinics of a single hospital, that the questionnaires were answered according to the participants' own opinion and therefore subjectively, that it was a cross-sectional study and that the risk of osteoporosis was assessed using questionnaires. Further studies with objective osteoporosis measurements are required.

REFERENCES

1. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011;377(9773):1276–87.
2. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. *J women's Heal*. 2014;23(7):563–72.
3. Eroğlu K, Karaöz S, Akkuzu G. Osteoporoz için risk faktörleri ve önlenmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*. 1997;4(2).
4. International Osteoporosis Foundation. Epidemiology Of Osteoporosis And Fragility Fractures [Internet]. [cited 2023 Aug 8]. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/epidemiology-of-osteoporosis-and-fragility-fractures>
5. Endicott RD. Knowledge, health beliefs, and self-efficacy regarding osteoporosis in perimenopausal women. *J Osteoporos*. 2013;2013(1).
6. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):82.
7. Tüzün Ş. Epidemiyoloji Türkiye Çalışması Fracturk. *Osteoporozda Tam ve Tedavi İstanbul Galenos Yayınevi*. 2012;22–34.
8. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17:1726–33.
9. Pınar G, Pınar T, Doğan N, Karahan A, Alger L, Abbasoğlu A, et al. Kırk beş yaş ve üstü kadınlarda osteoporoz risk faktörleri. *Dicle Med Journal/Dicle Tıp Derg*. 2009;36(4).
10. Crans GG, Silverman SL, Genant HK, Glass E V, Krege JH. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):4028–34.
11. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespi Villarias N, Quirós Donate FJ, Peña M, Alonso-Blas C, et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):1–9.
12. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012;23:949–55.
13. Heiman GW. Basic statistics for the behavioral sciences. Houghton Mifflin Boston, MA; 1992.
14. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:155–70.
15. Kaze AD, Rosen HN, Paik JM. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2018;29:31–9.
16. Van der Voort DJM, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int*. 2001;12:630–8.
17. Piñar-Gutierrez A, García-Fontana C, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Obesity and bone health: a complex relationship. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8303.
18. Gandham A, Zengin A, Bonham MP, Winzenberg T, Balogun S, Wu F, et al. Incidence and predictors of fractures in older adults with and without obesity defined by body mass index versus body fat percentage. *Bone*. 2020;140:115546.

19. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011;124(11):1043–50.
20. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Menopause Rev Menopausalny.* 2014;13(4):213–20.
21. Ji MX, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis Transl Med.* 2015;1(1):9–13.
22. Kaplan S, Sergek E, Sertbaş G. Postmenapozal dönem kadınlarda kalkaneus kemik mineral yoğunluğunu etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilim Derg.* 2010;8(3):76–89.
23. Umay E, Tamkan U, Gündoğdu İ, Umay S, Çakıcı A. Osteoporoz risk faktörlerinin kemik mineral yoğunluğuna etkisi. *Turk J Osteoporos.* 2011;17(2):0.
24. Elsabagh HM, Aldeib AF, Atlam SA, Saied SM. Osteoporosis knowledge and health beliefs among employees of Tanta University. *Am J Res Commun.* 2015;3(12):62–77.
25. Barzanji AT, Alamri FA, Mohamed AG. Osteoporosis: a study of knowledge, attitude and practice among adults in Riyadh, Saudi Arabia. *J Community Health.* 2013;38:1098–105.
26. Bayındır Çevik A, Pekmezci H, Koçan S. Sağlık eğitimi alan kız öğrencilerin osteoporoz risk faktörleri ve farkındalıklarının değerlendirilmesi. 2016;
27. Lewiecki EM, Leader D, Weiss R, Williams SA. Challenges in osteoporosis awareness and management: results from a survey of US postmenopausal women. *J drug Assess.* 2019;8(1):25–31.

Ethic

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 37, Date: 17.01.2023).

Authorship Contributions: Concept: MT, AÜ, AK, SS, ZA, EK, DA. Design: MT, AK, SS, ZA, EK. Data Collection or Processing: MT, AK, SS, ZA, EK. Analysis or Interpretation: MT, AÜ, AK, SS, ZA, EK, DA. Literature Search: MT, AK, SS, ZA, EK. Writing: MT, AÜ, AK, SS, ZA, EK, DA.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Retrospective Evaluation of Children with Immunoglobulin A Deficiency
İmmünglobulin A Eksikliği Olan Çocukların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

¹Halil Onur Öcal, ²Sinem Aslan, ²Hülya Anıl, ³Ayben Leblebici, ²Koray Harmancı

¹Eskişehir Osmangazi University, Fakülte of Medicine, Department Child Health and Diseases, Eskişehir, Türkiye.

²Eskişehir Osmangazi University, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Eskişehir, Türkiye.

³Yunus Emre State Hospital, Child Health and Diseases, Eskişehir, Türkiye.

Abstract: This study aimed to compare the clinical and immunological changes and the degree of immunoglobulin A (IgA) deficiency during the follow-up period in patients with IgA deficiency, the most common group of primary immunodeficiency. The study included 234 patients whose serum immunoglobulin levels were checked for any reason and whose IgA level was found to be below the normal level for their age when they applied to the Pediatric Allergy and Immunology outpatient clinic of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Hospital between 2011 and 2020. The patients were divided into two groups: selective IgA deficiency and partial IgA deficiency. Patients' complaints of hospital admission, history of sibling death, diagnosis of primary immunodeficiency in the family, history of atopic dermatitis, reasons for hospitalization, history of autoimmune disease, and total immunoglobulin E (IgE) levels were examined. It was determined that the history of sibling death was higher in the group with selective IgA deficiency than in the group with partial IgA deficiency ($p=0.011$). In the group with partial IgA deficiency, the history of atopic dermatitis and the elevation of total IgE were found to be higher than in the group with selective IgA deficiency (respectively; $p=0.012$, $p=0.041$). Comparative examination of selective IgA and partial IgA deficiency, which we see due to disorders in the mechanisms that regulate the specialized role of IgA, is important for early diagnosis of comorbid diseases and regulation of treatment protocols.

Keywords: Immunoglobulin A deficiency, Selective IgA deficiency, Partial IgA deficiency

Özet: Bu çalışmada primer immün yetmezliğin en sık karşılaşılan grubu olan immünglobulin A (IgA) eksikliği tespit edilen hastalarda klinik ve immünojik değişiklikler ile IgA eksikliğinin derecesinin karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmaya 2011-2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle bakılan serum immünglobulin düzeylerinde, IgA düzeyi yaşına göre normal seviyenin altında saptanan 234 hasta dahil edildi. Hastalar selektif IgA eksikliği ve parsiyel IgA eksikliği olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri, kardeş ölüm öyküsü, ailede primer immün yetmezlik tanısı, atopik dermatit öyküsü, hastanede yatış sebepleri, otoimmün hastalık öyküsü ve total immünglobulin E (IgE) düzeyleri incelendi. Selektif IgA eksikliği olan grupta kardeş ölüm öyküsünün parsiyel IgA eksikliği olan gruba göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.011$). Parsiyel IgA eksikliği olan grupta ise atopik dermatit öyküsünün ve total IgE yüksekliğinin, selektif IgA eksikliği olan gruba göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla; $p=0.012$, $p=0.041$). IgA'nın özelleşmiş rolünü düzenleyen mekanizmalardaki bozukluklar nedeniyle gördüğümüz selektif IgA ve parsiyel IgA eksikliğinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi, eşlik eden hastalıkların erken teşhisi ve tedavi protokollerinin düzenlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İmmünglobulin A eksikliği, Selektif IgA eksikliği, Parsiyel IgA eksikliği

ORCID ID of the authors: HOÖ. [0000-0002-2313-6520](https://orcid.org/0000-0002-2313-6520), SA. [0000-0002-7052-3654](https://orcid.org/0000-0002-7052-3654), HA. [0000-0002-0889-2491](https://orcid.org/0000-0002-0889-2491), AL. [0000-0002-3941-0176](https://orcid.org/0000-0002-3941-0176), KH. [0000-0002-8494-648X](https://orcid.org/0000-0002-8494-648X)

Received 05.04.2024

Accepted 07.08.2024

Online published 07.08.2024

Correspondence: Ayben LEBLEBİCİ– Yunus Emre State Hospital, Child Health and Diseases, Eskişehir, Türkiye
e-mail: aybenberal@hotmail.com

1. Introduction

IgA deficiency consists of selective IgA deficiency and partial IgA deficiency. The prevalence of selective IgA deficiency in healthy children varies between 1/300 and 1/600 (1). According to Basturk et al.'s 2011 study on 20,331 schoolchildren, the prevalence of selective IgA deficiency in our nation was determined to be 1/188 (2). Selective IgA deficiency alone is generally thought to be of limited clinical significance. It is generally known that recurrent respiratory and gastrointestinal system infections, as well as allergic and autoimmune diseases, may frequently develop in cases of low IgA. Since publications comparing selective IgA deficiency and partial IgA deficiency are limited in the literature, in our study aimed to determine the characteristics of patients with selective IgA deficiency and partial IgA deficiency and to compare the clinical and immunological changes observed during their follow-up.

2. Materials and Methods

The study included 234 children with low IgA who applied to the pediatric allergy and immunology outpatient clinic at the Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Hospital between 2011 and 2020. Patients were divided into two groups: selective IgA deficiency and partial IgA deficiency. Children who had IgA levels below 7 mg/dl (0.07g/L) while IgG and IgM levels were normal and other causes of hypogammaglobulinemia were excluded were included in the selective IgA deficiency group. Children whose IgM and IgG levels were normal and whose IgA levels were above 7 mg/dl but 2 standard deviations (SD) below the normal value for age were included in the partial IgA deficiency group. Ethics committee approval was received for the study (16.10.2018-16). Hospital admission complaints, sibling death history, primary immunodeficiency diagnosis in the family, reasons for hospitalization, atopic dermatitis history, and total IgE levels were examined retrospectively from the files.

For immunoglobulin levels, blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes and serums were separated, and the

nephelometric immunometry method was measured using NFL BN II (Dade Behring, Siemens).

Data analysis was done with SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) program. Values of quantitative variables were shown as mean±standard deviation or median, and values of qualitative variables were shown as frequency and percentage. The suitability of quantitative variables for normal distribution was evaluated with the Shapiro Wilk test. Comparison of two non-normally distributed groups was made with the Mann-Whitney U test. The relationship between qualitative variables was examined with Chi square analysis. Situations with $p < 0.05$ as a result of the analysis were considered significant.

3. Results

The study had 234 patients in total, 123 (52.6%) of whom were male and 111 (47.4%) of whom were female. 197 (84.2%) of these patients were evaluated as partial IgA deficiency and 37 (15.8%) as selective IgA deficiency. Of the patients with selective IgA deficiency, 22 (59.5%) were male and 15 (40.5%) were female. Of the patients evaluated as partial IgA deficiency, 101 (51.3%) were male and 96 (48.7%) were female. It was determined that both disease groups were more common in men ($p = 0.102$). The ages of the cases included in the study ranged between 4 and 16 years and the mean was 52.87 ± 42.82 months.

When evaluated retrospectively, the reasons for admission in both groups were: 216 (92.3%) of the patients had upper respiratory tract infection (URTI), 85 (36.3%) had bronchiolitis, and 69 (29.5%) had pneumonia findings. Of 197 patients with partial IgA deficiency, 141 (72.1%) had URTI, 69 (35.5%) had bronchiolitis, and 54 (27.4%) had pneumonia. It was determined that 30 (81.1%) of 37 patients with selective IgA deficiency had URTI, 15 (40.5%) had pneumonia, and 15 (40.5%) had bronchiolitis. When both groups were compared, no significant difference was detected between complaints at hospital

admission (p=0.31, p=0.29, p=0.101, respectively).

It was learned that 89 (38%) of the 234 patients participating in the study had a history of hospitalization. The two most common reasons for hospitalization are pneumonia in 42 (47%) of the patients and bronchiolitis in 38 (43%). It was determined that 70 (35%) of the 197 patients evaluated as partial IgA deficiency and 19 (51.4%) of the patients with selective IgA deficiency had a history of hospitalization. No significant difference was detected between diagnosis groups and the presence of a history of hospitalization (p = 0.103). A history of atopic dermatitis was detected in a total of 86 (43.6%) patients, 6 (16.2%) of the patients with selective IgA deficiency and 80 (41%) of the patients with partial IgA deficiency. When the atopic dermatitis diagnosis rates were compared, a significant difference was detected between the groups (p = 0.012).

Concomitant celiac disease was found in 6 (3%) of 197 patients evaluated as partial IgA deficiency and only one (2.7%) of the patients evaluated as selective IgA deficiency in a total of 7 patients. No significant difference was detected in terms of comorbidity with celiac disease in both disease groups (p = 1.000). An accompanying autoimmune disease was detected in a total of 13 patients, 11 (5.6%) of 197 patients evaluated as partial IgA deficiency and 2 (5.4%) of 37 patients evaluated as selective IgA deficiency.

There was no significant difference between the two disease groups in terms of autoimmune disease history (p=1.000). An accompanying lymphoproliferative disease was detected in a total of 10 patients, 7 (3.6%)

of the patients with partial IgA deficiency and 3 (8.3%) of the patients with selective IgA deficiency. There was no significant difference in the history of lymphoproliferative disease in either disease group (p=0.198).

Five (13.5%) of the 37 patients with a selective IgA deficiency and five (2.5%) of the 197 patients with a partial IgA deficiency had a history of sibling mortality. A history of sibling death was detected in a total of 10 (5%) of the patients participating in the study. The rate of sibling death was found to be higher in patients with selective IgA deficiency and a statistically significant difference was detected between the groups (p = 0.011).

When their family history is questioned, a family history of immunodeficiency was detected in 4 (10.8%) of 37 patients evaluated as selective IgA deficiency and in 13 (6.6%) of 197 patients evaluated as partial IgA deficiency. In both disease groups, no significant difference was detected in terms of the presence of immunodeficiency in the family (p = 0.32).

Concomitant total IgE elevation was detected in 44 (18.8%) of 234 patients included in the study. Total IgE elevation was detected in a total of 44 patients, 42 (21.3%) of the patients evaluated as partial IgA deficiency and 2 (5.4%) of the patients evaluated as selective IgA deficiency. The rate of total IgE elevation was found to be higher in patients with partial IgA deficiency and a statistically significant difference was detected between both disease groups (p = 0.041). Comparison of demographic and laboratory characteristics of the study groups are presented in Table 1.

Table 1. Comparison of demographic and laboratory characteristics of the study groups

	Total Deficiency (n/%)	IgA Selective Deficiency (n/%)	IgA Partial Deficiency (n/%)	P value
Gender (male)	123(52.6)	22(59.5)	101(51.3)	0.102
Reason for application				
URTI	216(92.3)	30(81.1)	141(72.1)	0.31
Bronchiolitis	85(36.3)	15(40.5)	69(35.5)	0.29
Pneumonia	69(29.5)	15(40.5)	54(27.4)	0.101

Lower respiratory tract infection during hospitalization	89(38)	19(51.4)	70(35)	0.103
Atopic dermatitis	86(43.6)	6(16.2)	80(41)	0.012
Total IgE level	44(18.8)	2(5.4)	42(21.3)	0.041
Primary immunodeficiency in the family	17(8.6)	4(10.8)	13(6.6)	0.32
Sibling death history	10(5)	5(13.5)	5(2.5)	0.011

4. Discussion and Conclusion

Numerous studies have contributed to the literature on the clinical and immunological follow-up of patients with selective IgA deficiency, defined as a serum IgA level is <7 mg/dl, but data on partial IgA deficiency, defined as a serum IgA level is 2 SD below normal for age, are limited.

In our study, we found that male gender was predominant in both patient groups (52.6%). Aytekin et al., in a study conducted between 2006 and 2011 examining the clinical and laboratory characteristics of children aged 4 to 18 years with selective IgA deficiency, observed that 53.3% of the patients were male (3). Similarly, Arslan et al., in their 2018 study on children diagnosed with selective IgA deficiency and partial IgA deficiency, reported that 55% of the patients were male (4). Studies conducted in our country have consistently shown a higher prevalence of male gender in both groups, supporting our findings.

Patients with selective IgA deficiency can present with a heterogeneous clinical profile ranging from asymptomatic to manifestations including infections, allergy, autoimmunity, and malignancy. In a 2018 study conducted by Moschese et al. in Germany with 103 children aged 4-18, respiratory and gastrointestinal tract infections were the most common, occurring in 40-90% of the cases in both selective and partial IgA deficiency groups (1). Koenen et al., in a 2019 review, stated that sinusitis and otitis, among upper respiratory tract infections, are the most frequently identified recurrent infections in both selective and partial IgA deficiencies (5). In our study, the rate of hospital admission with URTI was high in both groups (92.3%). These results indicate a high frequency of upper respiratory tract infections not only in children with selective IgA deficiency but also in those

with partial IgA deficiency. Therefore, the function and amount of IgA in mucosal immunity appear to be critical importance, especially in defense against pathogens in the respiratory system.

Allergy and autoimmune disorders may be the first and/or only symptoms of patients with selective IgA deficiency. The prevalence of allergic and autoimmune diseases increases in patients with selective IgA deficiency. In the literature, these rates are reported as 25-50% for allergic diseases and 5-30% for autoimmune diseases (1). Allergic diseases are the second most common clinical finding after recurrent infections in patients with IgA deficiency. The most common allergic diseases are asthma (6-51%), atopic dermatitis (3-49%), allergic rhinitis (3-43%), urticaria (3-24%), and food allergies (1-21%) (5). In a 2015 study by Gualdi et al. in Serbia with 102 pediatric patients diagnosed with selective IgA deficiency, the prevalence of atopic dermatitis was recorded as 57.84% (6). In the study by Moschese et al., it was found that atopic dermatitis was observed in 2.9% of children with selective IgA deficiency and in 9.7% of those with partial IgA deficiency (1). Although comparative studies on this subject are limited, the high incidence of atopic dermatitis in the group with partial IgA deficiency in our study supports the literature. The high incidence of atopic dermatitis compared to other allergic diseases can be explained by the low mean age of the children in our study group.

In one of the rare studies comparing both groups, Moschese et al. found the frequency of autoimmune diseases to be 8% in children with selective IgA deficiency and 18% in those with partial IgA deficiency (1). This rate was higher in both groups than the 3-5% rate reported in the Western general population.

The incidence of autoimmunity has been shown to be higher in the adult selective IgA population compared to the pediatric population, supporting the notion that autoimmune diseases increase with age. The high prevalence of IgA deficiency among patients initially diagnosed with autoimmune disease indicates the protective role of IgA against autoimmunity (1). The increased frequency of allergic and autoimmune diseases may result from the impaired gastrointestinal barrier due to reduced or absent IgA secretion in patients with IgA deficiency. Increased mucosal penetration may allow autoreactive antigens to cross-react with antigens that can lead to antibody formation (5). In our study, 5.6% of the patients were found to have an autoimmune disease. The low incidence of autoimmune disease in our study was associated with the short follow-up period.

The presence of a family history is one of the most important warning signs for identifying an immunodeficiency (1). Only one study in the literature compared both groups regarding family history of immunodeficiency. In this study, a family history of primary immunodeficiency was detected in 19% of the patients, with equal distribution in both groups (1). In our study, although the rate of family history of primary immunodeficiency was higher in the selective IgA deficiency group, no significant difference was detected between the two groups in terms of family history of primary immunodeficiency. However, the fact that the history of sibling death was statistically higher in the selective IgA deficiency group suggests that family history alone may not be sufficient to identify immunodeficiency. According to studies conducted in the German population, we believe that the low rate of immunodeficiency in the family in our study can be explained by the lack of primary diagnosis.

Total IgE plays a role in the pathogenesis of many allergic diseases and is an important initiator of the humoral memory response as a healthy response. Frequent infections

identified in the anamnesis may guide us regarding the elevation of total IgE associated with immunodeficiency. Tekin et al., in their 2017 study on 103 patients aged between 2 and 13, observed that there was no significant difference in the total IgE levels of those with IgA deficiency compared to atopic patients with normal IgA levels (7). In a study by Gualdi et al. on 102 pediatric patients diagnosed with selective IgA deficiency, the prevalence of AD was recorded as 57.84%, while total IgE elevation was determined in only 10.17% of these patients (6). In our study, total IgE levels were higher in children with partial IgA deficiency. Although the data regarding elevated IgE in this group are contradictory in the literature, in our study we associated the high total IgE level in the partial Iga deficiency group with an increased incidence of atopic dermatitis.

One of the limitations of our study is that some of the patients were lost to follow-up over the years, and some did not accept participation in the study, resulting in a low number of patients, especially in the selective IgA deficiency group. A second limitation is that the required clinical follow-up period for lymphoproliferative and autoimmune diseases, which frequently accompany these conditions, has not been met.

In conclusion, long-term follow-up of patients with both selective IgA deficiency and partial IgA deficiency is important for detecting new diseases that may develop. According to our research, patients being monitored for recurrent infections and atopy, or who have previously been hospitalized for these reasons, should also be assessed for primary immunodeficiencies. This is because, despite being distinct disease groups, both groups are at risk for developing allergic diseases, autoimmunity, and other immune deficiencies. Given the prevalence of autosomal recessive disorders in our nation due to many consanguineous marriages, we believe that children with IgA deficiency should be closely monitored for potential immunodeficiencies in the future.

REFERENCES

1. Moschese V, Chini L, Graziani S, Sgrulletti M, Gallo V, Di Matteo G, Ferrari S, Di Cesare S, Cirillo E, Pession A, Pignata C, Specchia F. Follow-up and out come of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. *European Journal of Pediatrics* (2019)178:51-69
2. Baştürk B, Sari S, Aral A, Dalgiç B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr.* 2011;53(4):364-8.
3. Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, İkinciogullari A, Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol* 2012;32(5):961-6.
4. Arslan A. İzole IgA eksikliklerinin demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi 2018, 34:71
5. Koenen M.H, J.M. van Montfrans, Sanders E.A.M, Bogaert D, Verhagen L.M. Immunoglobulin A deficiency in children, an undervalued clinical issue. *Clin Immunol* 2019;209:108293.
6. Gualdi G, Lougaris V, Baronio M, Vitali M, Tampella G, Moratto D, Tanghetti P, Monari P, Calzavara-Pinton P, Plebani A, Burden of Skin Disease in Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency. *Investig Allergol Clin Immunol* 2015; Vol. 25(5): 365-384
7. Tekin M., Uzuner S., Önal H., Şiraneci R. Atopik Hastalık Tanısıyla Takipli Hastalarda İmmünglobülin A Eksikliği İnsidansı. *Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Derg*, 2016; 2(1):176-186.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Ethics Committee (Decision no: 16, Date: 16.10.2018).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Authorship Contributions: Idea/concept: HA, KH. Tasarım: HA, KH. Data collection: HOÖ, SA, AL. Data processing: HOÖ, HA, KH. Literature research/review: HOÖ. Writing: AL, SA, HA.

Peer-review: Internally peer-reviewed. Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Investigation of Vaspin and Visfatin -4689G/T Gene Polymorphisms in Alopecia Areata Patients
Alopesi Areata Hastalarında Vaspin ve Visfatin -4689G/T Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması

¹Fulya Yukcu, ²Raziye Akcılar, ³Nazlı Dizen Namdar, ¹Sevgi Kocyigit Sevinc

¹Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Kütahya, Türkiye
²Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kütahya, Türkiye
³Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Kütahya, Türkiye

Abstract: Alopecia Areata (AA) is a chronic autoimmune condition that causes recurrent hair bereavement. Genetic and immunological factors act a part in the pathogenesis of AA. The aim of this study was to look into relationship between the vaspin and visfatin -4689G/T gene polymorphisms and AA sensibility in the Turkish population. This study included 80 AA patients and 80 healthy controls. Genomic DNA was extracted of blood samples Vaspin and visfatin -4689G/T gene polymorphisms were determined using polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) methods. The observed disparity in vaspin genotypes and allele distribution amid AA patients and healthy controls did not reach statistical significance ($\chi^2 = 2.51$, $df = 1$, $p = 0.11$ and $\chi^2 = 1.75$, $df = 1$, $p = 0.18$, respectively). Although visfatin GT genotype was higher in AA patients compared to control, it was not statistically significant. People with the visfatin GT genotype were more likely to be AA than people with the GG genotype [OR (95% CI) = 2.11 (1.04-4.27), $p = 0.03$]. This study shows that there is no affair amid vaspin and visfatin -4689G/T polymorphism and AA in the Turkish population. However, the TT genotype for the vaspin gene and the GT genotype for the visfatin -4689G/T gene are risk factors for people with AA disease.

Keywords: Alopecia areata, adipokine, vaspin, visfatin, single nucleotide polymorphism.

Özet: Alopecia Areata (AA), tekrarlayan saç kaybına neden olan kronik bir otoimmün durumdur. AA patogenezinde genetik ve immünolojik faktörler rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı Türk toplumunda vaspin ve visfatin -4689G/T gen polimorfizmleri ile AA duyarlılığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu çalışmaya 80 AA hastası ve 80 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Kan örneklerinden genomik DNA elde edildi. Vaspin ve visfatin -4689G/T gen polimorfizmleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (RFLP) yöntemleri kullanılarak belirlendi. AA hastaları ve sağlıklı kontroller arasında vaspin genotipleri ve alel dağılımında gözlenen farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (sırasıyla, $\chi^2 = 2.51$, $df = 1$, $p = 0.11$ and $\chi^2 = 1.75$, $df = 1$, $p = 0.18$). Visfatin GT genotipi AA hastalarında kontrole göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Visfatin GT genotipine sahip kişilerin AA olma olasılığı, GG genotipine sahip kişilere göre daha yüksekti [OR (95% CI) = 2.11 (1.04-4.27), $p = 0.03$]. Bu çalışma Türk toplumunda vaspin ve visfatin -4689G/T polimorfizmi ile AA arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, vaspin geni için TT genotipi ve visfatin -4689G/T geni için GT genotipi AA hastalığı olan kişiler için risk faktörleridir.

Anahtar Kelimeler: Alopesi areata, adipokin, vaspin, visfatin, tek nükleotid polimorfizmi.

ORCID ID of the authors: FY. [0000-0003-3468-2655](https://orcid.org/0000-0003-3468-2655), RA. [0000-0003-4720-1945](https://orcid.org/0000-0003-4720-1945), NDM. [0000-0002-9116-5489](https://orcid.org/0000-0002-9116-5489), SKS. [0000-0001-6404-9880](https://orcid.org/0000-0001-6404-9880)

Received 14.05.2024

Accepted 09.08.2024

Online published 12.08.2024

Correspondence: Fulya YUKCU– Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Kütahya, Türkiye
e-mail: fulya.yukcu@ksbu.edu.tr

1. Introduction

Hair follicles are also recognized as an immunologically specialized component of the skin and are known to possess important characteristics in defense against pathogenic microorganisms (1,2). The hair follicle is composed of concentric layers, each with distinct functions and characteristics. Recent molecular-level studies have revealed that these layers also exhibit different immunological properties (1-3). It has been observed that some of the common conditions associated with hair loss and alopecia are rooted in etiopathogenetic mechanisms involving the disruption of the natural immune privilege of hair follicles (4). Alopecia areata (AA) is an autoimmune skin disorder that targets hair follicles (5). The AA, which is characterized clinically by patchy hair loss resulting from a T-cell response to follicular antigens, has been the subject of numerous studies. These studies have supported the important role of T-cells and autoimmunity in the pathogenesis of the disease (6). The AA is results from T-cell-mediated inflammation in the hair follicle area, which disrupts its function and the hair growth cycle without damaging the follicle. Therefore, the loss of hair follicle immune prerogative, autoimmune destruction of hair follicle intervene by cytotoxic mechanisms, and the upregulation of inflammatory pathways all play an important role in the AA (7).

The multifactorial dermatological disorder AA is defined by non-marking hair loss on the scalp or any other hair-bearing area (8,9). Multiple investigations have demonstrated that AA impacts approximately 1% to 2% of the overall population, with a conjectural lifespan risk of 1.7% (10,11). It is unknown what specifically causes AA. However, it is thought to be a disease that occurs with the effect of autoimmunity, environmental factors and genetic predisposition (12). A family history is present in 20% of AA patients, indicating a hereditary susceptibility (13). Therefore, AA can be viewed as an immune-mediated disease with hereditary predisposition.

Vaspin, derived from visceral adipose tissue, holds prominence as one of the most notable identified adipokines due to its role as a serine protease inhibitor (14). Recent research has shown that vaspin can influence vascular cells, have anti-inflammatory and anti-apoptotic properties, and cause insulin resistance (15). Keratinocytes have been found to be the primary source of vaspin in human skin. The vaspin is linked to keratinocyte development and inhibits inflammatory mediator expression in the skin. It has been suggested that it contributes significantly to the pathophysiology of various inflammatory diseases, including psoriasis (16,17). The vaspin gene has six exons and five introns and is located on chromosome 14q32.13 (14). Vaspin (rs2236242) gene polymorphism has been examined in many ailments like obesity, cardiovascular disease, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome and diabetes mellitus (18).

Visfatin is a 52 kDa protein that is principally generated in mice and human visceral adipose tissue (19). There are 11 exons and 10 introns in the visfatin gene, which is found on chromosome 7q22.2.2 (20). Visfatin and other inflammatory cytokines disrupt insulin pathways and signaling, hence the genes that regulate these cytokines are linked to type 2 diabetes, insulin resistance, obesity and inflammation (21).

The link between visfatin -4689G/T and vaspin and AA illness has not been studied in the literature. Therefore in this study, we objected to examine the influence of the vaspin and visfatin -4689G/T gene polymorphisms in AA patients as well as to link the genotypes found in these individuals with other clinical characteristics of AA. The impact of the visfatin -4689G/T and vaspin gene polymorphisms on AA illness is being examined for the first time in this study.

2. Materials and Methods

Ethics Committee Approval: The study was approved by Kütahya Health Sciences University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no:

2022/09-28, Date: 14. 09.2022). The study protocol was in adherence with the principles in the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

2.1. Study Cohort

This study was performed with 80 patients aged between 18-70 years who were diagnosed with AA and 80 healthy controls with no past or family history of AA in the dermatology outpatient clinic of Kütahya Health Sciences University Faculty of Medicine. The patient and control groups were randomly selected from the patients who applied to the outpatient clinic. The dermatographic characteristics as family history, duration of disease, nail dystrophy, autoimmune disease, and AA severity of the patients were recorded. Exclusion criteria included individuals with autoinflammatory diseases, pregnancy, lactation, malignancies and chronic drug intake.

2.2. DNA Isolation

Classical phenol-chloroform extraction method was used to isolate genomic DNA. The obtained products were visualized in 0.7% gel electrophoresis and the DNA concentration was evaluated by reading the OD260 value at the optical density at 260 nm

on the photometer. The obtained DNAs were stored at -20°C until analysis.

2.3. Analysis of Vaspin Gene Polymorphism

The PCR method was used to determine the genotype using appropriate primers for the vaspin gene region. The primary sequences were as follows: F0: 5'-GGA GGC AGA CCA GGC ACT AGA AA-3', R0: 5'-ACC ATC TCT CTG GCT TCA GGC TTC-3', F1: 5'-AAG ACG CCG CTT CTG TGC ACT-3', R1: 5'-CAC AGG GAC CCA GGA TAA CTT GCT-3' (16). 20 µl was the total volume used for the PCR amplification. 100 ng of genomic DNA sample obtained from peripheral blood, 10 µl PCR master mix, 0,8 µl F0 and R0 primer, 1 µl F1 and R1 primer, were added to the reaction mixture. The steps in the PCR amplification technique were as follows: a three-minute initial denaturation at 95°C; thirty seconds of denaturation at 95°C; forty seconds of annealing at 62.2°C; one minute of extension at 72°C; and five minutes of final extension at 72°C. Electrophoresis was performed on a 2% agarose gel containing ethidium bromide for PCR products. The gel was viewed using the ultraviolet imaging system, and the bands that were seen were assessed and genotyped. Allele nomenclature was as follows: 174-378 bp TT, 248-378 bp AA, 174-248-378 bp AT (Figure 1).

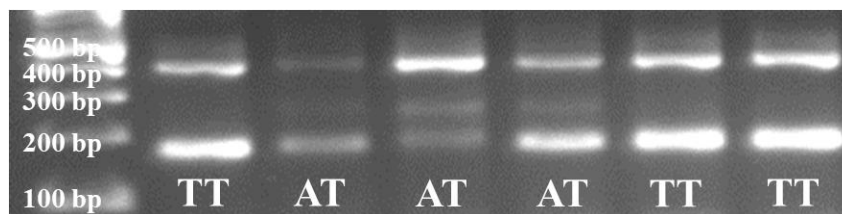


Figure 1. The PCR for the detection of vaspin rs2236242 gene polymorphism. Product sizes were 174 bp - 378 bp for the TT genotype, 174 bp - 248 bp - 378 bp for the AT genotype, and 248 bp - 378 bp for the AA genotype. M: DNA molecular weight marker.

2.4. Analysis of Visfatin -4689G/T Gene Polymorphism

Visfatin -4689G/T gene polymorphism were analyzed by PCR-RFLP. Genomic DNA amplification was conducted via PCR utilizing a Thermal Cycler (Thermo Scientific, Lithuania [European Union]). PCR was performed with a 25 µl reaction mixture containing 100 ng DNA, 12,5 µl of PCR master mix (abm, Canada), 1 µl forward (5'-

TGC TGT TTT CAC ATC CTC CA-3') and reverse primers (5'-AGG GCA AAA ATG GTG CTC ATC-3'). The steps in the PCR amplification technique were as follows: 5 minutes of initial denaturation at 95°C; 30 cycles of denaturation at 95°C for 30 seconds; 40 seconds of annealing at 57°C; and 2 minutes of extension at 72°C, with a final 5

minutes of extension at 72°C. PCR products were treated with AluI restriction enzyme at 37°C for 16 hours. These samples were electrophoresed using 5% ethidium bromide on a 2% agarose gel. The gel was viewed using an ultraviolet imaging device, and

genotyping was done after analyzing the bands that were visible. The PCR product sizes of visfatin -4689G/T gene polymorphism were 185-215 bp for TT, 185-260 bp for GG, and 185-215-260 bp for GT (Figure 2).

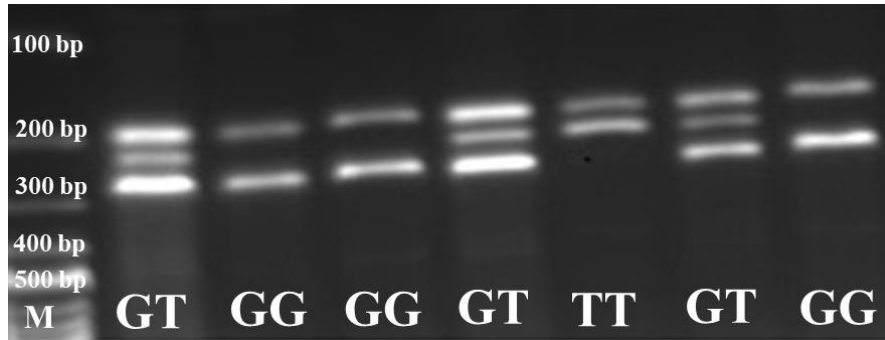


Figure 2. Electrophoresis of the visfatin -4689G/T gene polymorphism by enzyme digestion. Product sizes were 185 bp - 215 bp for the TT genotype, 185 bp - 260 bp for the GG genotype, and 185 bp - 215 bp - 260 bp for the GT genotype. M: DNA molecular weight marker.

2.5. Statistical analysis

Statistical analysis of the study data was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0: IBM Corp.). The independent Student's t-test was used to compare the clinical values of the two groups generated for any attribute. Chi-square (χ^2) test was used to evaluate the frequency of genotypes and alleles of vaspin and visfatin gene polymorphisms. ANOVA and an independent Student t-test were used to evaluate the clinical parameter values between the AA groups with the vaspin and visfatin -4689G/T gene polymorphisms. The results are shown as mean \pm standard deviation. Chi-square (χ^2) test was used to display

categorical data, such as gender, as numbers and percentages. The accepted threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Demographics and clinical characteristics of the study population

This study included 80 AA disease cases and 80 healthy controls. The study's participant groups' demographic and clinical data were analyzed. Table 1 displays the acquired results. The age and gender distributions of the AA group and the control group do not differ significantly ($p = 0.08$, $p = 0.113$).

Table 1. The clinical characteristics of control and AA groups

Clinical findings	AA (n = 80)	Control (n = 80)	p value
Age (years)	31.6 ± 10.4	34.8± 12.5	0.08
Gender (n%)			
Male	44 (55.0)	33 (41.2)	0.113
Female	36 (45.0)	47 (58.8)	
Disease duration (months)	11.3 ± 22.3	-	
Alopecia severity			
< 25%	64 (80.0)		
25-50%	16 (20.0)	-	
> 50%	-	-	
Alopecia localization (n%)			
Scalp	55 (68.8)		
Beard/Mustache	15 (18.8)		
Hair/Beard	10 (12.5)	-	
Body	-		
Nail dystrophy (n%)			
Yes	11 (13.8)		
No	69 (86.2)	-	
Family history (n%)			
Yes	14 (17.5)		
No	66 (82.5)	-	
Other skin disease (n%)			
Yes	11 (13.8)		
No	69 (86.2)	-	
Other autoimmune disease (n%)			
Yes	5 (6.2)		
No	75 (93.8)	-	

AA: Alopecia Areata. Age, disease duration were described as mean ± standard deviation (SD) and determined by independent Student t-test. Proportion n % was determined by chi-square. $p \leq 0.05$ is considered significant.

3.2. Hardy–Weinberg equilibrium

Table 2 shows that while the patient group and control groups were not in balance with regard to the vaspin gene polymorphism ($p = 0.02$ and $p = 0.001$), the observed and expected frequencies of the visfatin -4689G/T gene polymorphism in the patient and control groups were in Hardy-Weinberg equilibrium ($p = 0.349$ and $p = 0.08$).

Table 2. Hardy-Weinberg equilibrium for vaspin rs2236242 and visfatin -4689G/T gene polymorphisms on AA patients and controls

Vaspin rs2236242						
Genotypes	Observed	Expected	χ^2	p	Alleles	Frequency
AA						
AA	0	3.2			A	0.80
AT	32	25.6	5	0.02	T	0.20
TT	48	51.2				
Control						
AA	0	5.5			A	0.74
AT	42	31	10.1	0.001	T	0.26
TT	38	43.5				
Visfatin -4689G/T						
AA						
GG	21	24.8			G	0.44
GT	47	39.5	2.889	0.08	T	0.56
TT	12	15.8				
Control						
GG	32	30			G	0.39
GT	34	38	0.876	0.349	T	0.61
TT	14	12				

AA: Adenin-Adenin, AT: Adenin-Thymine, TT: Thymine-Thymine, GG: Guanine-Guanine, GT: Guanine-Thymine
Data were analyzed by Chi-Square (χ^2) test.
 $p \leq 0.05$ is considered significant.

3.3. Genotype and allele frequency distributions

Table 3 displays the genotype and allele frequency distributions for the gene polymorphisms in the visfatin -4689G/T and vaspin genes. The vaspin genotype frequencies for the AA patient group were 43.2% for AT (32), and 55.8% for TT (48); in the control group, the rates were 56.8% for AT (42), and 44.2% for TT (38). There was no discernible difference in the distribution of vaspin genotypes across the groups ($\chi^2 = 2.51$ df = 1 p = 0.11). According to the results, it

was shown that TT genotype did not increase AA risk [OR (95% CI) = 1.65 (0.88-3.10), p = 0.11], although vaspin TT genotype was higher in AA patients. In controls, the frequencies for A and T alleles were 56.8% and 48%, and in AA patients 43.2% and 52% respectively. The difference in the allele frequency between the AA and controls was found to be non-significant ($\chi^2 = 1.75$, df = 1, p = 0.18).

Table 3. Distribution of genotypes and allele frequencies of vaspin and visfatin -4689G/T gene polymorphisms in AA patients and control groups

Polymorphic sites	Control		AA		OR	(95%CI)	p	
	n = 80	%	n = 80	%				
Vaspin	Genotypes							
	AA	0	0	0	0	-	-	-
	AT	42	56.8	32	43.2	1	-	-
	TT	38	44.2	48	55.8	1.65	0.88-3.10	0.11
	$\chi^2 = 2.51, df = 1, p = 0.11$							
	Allele							
	A	42	56.8	32	43.2	1	-	-
T	118	48.0	128	52.0	1.42	0.84-2.40	0.18	
$\chi^2 = 1.75, df = 1, p = 0.18$								
Visfatin -4689G/T	Genotype							
	GG	32	60.4	21	39.6	1	-	-
	GT	34	42.0	47	58.0	2.11	1.04-4.27	*0.03
	TT	14	53.8	12	46.2	1.31	0.51-3.37	0.58
	$\chi^2 = 4.52, df = 2, p = 0.10$							
	Allele							
	G	98	52.4	89	47.6	1	-	-
T	62	46.6	71	53.4	1.26	0.80-1.96	0.3	
$\chi^2 = 1.04, df = 1, p = 0.30$								

AA: Alopecia Areata, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, AA: Adenin-Adenin, AT: Adenin-Thymine, TT: Thymine-Thymine, GG: Guanine-Guanine, GT: Guanine-Thymine. Data were analyzed by Chi-Square (χ^2) test. $p \leq 0.05$ is considered significant

The visfatin -4689G/T gene polymorphism genotype frequencies did not differ significantly ($\chi^2 = 4.52, df = 2, p = 0.10$). The frequencies of the GG, GT, and TT genotypes in the AA group were 39.6%, 58.0%, and 46.2%, respectively, whereas they were 60.4%, 42.0%, and 53.8%, respectively, in the control group. The risk of developing AA is 2.11 times higher in people with the GT genotype than in people with the GG genotype [OR (95% CI) = 2.11 (1.04-4.27), $p = 0.03$]. The visfatin -4689G/T gene polymorphism allele frequencies did not differ statistically significantly between the AA and control groups ($\chi^2 = 1.04, df = 1, p = 0.30$).

3.4. The frequencies of vaspin and visfatin -4689G/T genotypes and clinical characteristics in Alopecia Areata

The frequencies and clinical features of vaspin and visfatin -4689G/T genotypes in AA patients are shown in Table 4 and Table 5. Age, gender, duration of the disease, alopecia severity and localization, nail dystrophy, and localization, family history, other skin disease and the presence of another autoimmune disease were analyzed. There was no statistically significant relationship between vaspin and visfatin -4689G/T genotypes with clinical and demographic parameters of AA patients and in our investigation.

Table 4. Clinical characteristics of the study population according to genotypes of the vaspin rs2236242 gene

Visfatin -4689G/T genotypes				
	GG	GT	TT	p
Age (years)	30.3 ± 10.6	31.1 ± 9.28	35.5 ± 13.7	0.346 ^a
Gender n (%)				
Male	12 (57.1)	24 (51.1)	8 (66.7)	0.609 ^b
Female	9 (42.9)	23 (48.9)	4 (33.3)	
Disease duration (months)	5.52 ± 10.4	15.5 ± 27.5	5.0 ± 5.17	0.132 ^a
Alopecia severity n (%)				
< 25%	17 (81.0)	37 (78.7)	10 (83.3)	0.931 ^b
25-50%	4 (19.0)	10 (21.3)	2 (16.7)	
> 50%	-	-	-	
Alopecia localization (n %)				
Scalp	13 (61.9)	34 (72.3)	8 (66.7)	0.729 ^b
Beard/Mustache	6 (28.6)	7 (14.6)	2 (16.7)	
Hair/Beard	2 (9.5)	6 (12.8)	2 (16.7)	
Body	-	-	-	
Nail dystrophy (n%)				
Yes	2 (9.5)	8 (17.0)	1 (8.3)	0.595 ^b
No	19 (90.5)	39 (83.0)	11 (91.7)	
Family history (n%)				
Yes	2 (9.5)	9 (19.1)	3 (25.0)	0.477 ^b
No	19 (90.5)	38 (80.9)	9 (75.0)	
Other skin disease (n%)				
Yes	2 (9.5)	8 (17.0)	1 (8.3)	0.595 ^b
No	19 (90.5)	39 (83.0)	11 (91.7)	
Other autoimmune disease (n%)				
Yes	2 (9.5)	2 (4.3)	1 (8.3)	0.673 ^b
No	19 (90.5)	45 (95.7)	11 (91.7)	

^aIndependent Student t-test, ^bChi-square (χ^2) test, $p \leq 0.05$ is considered significant

Table 5. Clinical characteristics of the study population according to genotypes of the visfatin -4689G/T gene

Visfatin -4689G/T genotypes	GG	GT	TT	p
Age (years)	30.3 ± 10.6	31.1 ± 9.28	35.5 ± 13.7	0.346 ^a
Gender n (%)				
Male	12 (57.1)	24 (51.1)	8 (66.7)	0.609 ^b
Female	9 (42.9)	23 (48.9)	4 (33.3)	
Disease duration (months)	5.52 ± 10.4	15.5 ± 27.5	5.0 ± 5.17	0.132 ^a
Alopecia severity n (%)				
< 25%	17 (81.0)	37 (78.7)	10 (83.3)	
25-50%	4 (19.0)	10 (21.3)	2 (16.7)	0.931 ^b
> 50%	-	-	-	
Alopecia localization (n %)				
Scalp	13 (61.9)	34 (72.3)	8 (66.7)	
Beard/Mustache	6 (28.6)	7 (14.6)	2 (16.7)	0.729 ^b
Hair/Beard	2 (9.5)	6 (12.8)	2 (16.7)	
Body	-	-	-	
Nail dystrophy (n%)				
Yes	2 (9.5)	8 (17.0)	1 (8.3)	
No	19 (90.5)	39 (83.0)	11 (91.7)	0.595 ^b
Family history (n%)				
Yes	2 (9.5)	9 (19.1)	3 (25.0)	
No	19 (90.5)	38 (80.9)	9 (75.0)	0.477 ^b
Other skin disease (n%)				
Yes	2 (9.5)	8 (17.0)	1 (8.3)	
No	19 (90.5)	39 (83.0)	11 (91.7)	0.595 ^b
Other autoimmune disease (n%)				
Yes	2 (9.5)	2 (4.3)	1 (8.3)	0.673 ^b
No	19 (90.5)	45 (95.7)	11 (91.7)	

^aANOVA, ^bChi-square (χ^2) test, $p \leq 0.05$ is considered significant

4. Discussion

In this study, the possible effects of polymorphisms in the vaspin and visfatin -4689G/T genes on AA patients and their relationship with demographic and clinical data were investigated. To the best of our knowledge, this is the first investigation into the connection between AA and the vaspin and visfatin -4689G/T gene polymorphisms. Therefore, it is impossible to compare the findings of this study to those of others.

The genotypes of vaspin do not differ statistically significantly amidst AA patients

and controls, according to our data. In spite of this, we found that AA patients had a higher frequency of the vaspin TT genotype than the control group, and that this genotype was linked to a 1.65-fold increased risk of AA disease in comparison to the AT genotype. But it was not statistically significant. To the best of our knowledge, there is no information about this polymorphism in AA patients. Therefore, we cannot compare our results.

Although several studies have established a link between the vaspin gene polymorphism

and metabolic syndrome, coronary artery disease, diabetes, and obesity, the exact mechanism is still unknown. A Polish study examined the relationship between the polymorphism of the vaspin gene and the risk of developing metabolic syndrome. The vaspin polymorphism was not significantly linked to metabolic syndrome, according to the study's findings; however, a meta-analysis of genotype dispersion in Polish, Iranian, and Egyptian populations showed that patients with metabolic syndrome were more likely than controls to have the TT genotype (22). In another investigation, when diabetic and non-diabetic obese people were compared for vaspin gene polymorphism, the TT genotype was found to be statistically significant (23). Similarly, in our study, although the vaspin TT genotype was high in the patient group, it was not statistically significant.

In contrast to our investigation, a study conducted within the Turkish population demonstrated that the vaspin AT genotype exhibited an elevated risk of psoriasis when compared to the TT genotype (16). We believe that the disparities in study outcomes are related to differences in ethnic origin and sample size.

Visfatin is a protein secreted by adipose tissue that may mediate pro-inflammatory properties. It has been associated with some diseases such as type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease cardiovascular disease and obesity (24). However, there are a limited number of studies on the visfatin -4689G/T gene polymorphism in the literature, and none on the link amidst this gene polymorphism and AA. Our findings reveal that there is no statistically significant difference between AA patients and controls in visfatin -4689G/T genotypes. Although we obtained a significant difference when comparing the GT genotype to other genotypes, it was not statistically significant when viewed as a whole. However, we observed that the risk of developing AA in people with the GT genotype was 2.11 times higher than in people with the GG genotype. In obese adults, the effect of visfatin genotypes and dietary fat intake on bone mineral density (BMD) was investigated. The results indicated that the TT genotype was

associated with considerably greater T score and lumbar BMD, whereas the GT genotype was associated with higher hip BMD. The frequency of TT, GT, and GG genotypes was 17.54%, 48.51%, and 33.92%, respectively, in the same study (25). Similarly, in our investigation, we discovered that the GT genotype frequency was greater than in controls, therefore our findings overlap with those of the current study. Another study examined the genetic associations of visfatin polymorphisms with epidermal growth factor receptor (EGFR) status and clinicopathological features in lung adenocarcinoma. Similar to our investigation, it was concluded that the visfatin gene polymorphism and clinical features of the disease were not statistically significant (26). A different study looked at the relationship between a cohort of Taiwanese men's risk of developing oral squamous cell carcinoma and four distinct variants of the visfatin gene polymorphism and carcinogenic lifestyle variables. The visfatin -4689G/T gene polymorphism was not found to be associated with oral squamous cell cancer (27). A study on the influence of visfatin gene polymorphism on glucose homeostasis discovered that blood sugar control status was not connected with visfatin gene polymorphism. The frequency of genotypes with polymorphisms investigated in the study for TT, GG, and GT were 18.3%, 50.5%, and 31.2%, respectively. According to genotypic evaluations, fasting insulin levels were high in patients with GT genotype. It was concluded that patients with the GT genotype needed a lower insulin dose to control blood sugar (28).

More than just storing energy, adipose tissue is a dynamic endocrine tissue that handles various tasks. It contributes to the synthesis of several bioactive substances known as adipocytokines, which control metabolic processes. These adipocytokines have been linked to pro-inflammatory and autoimmune processes, as well as metabolic diseases such as obesity and insulin resistance (29). Visfatin, a novel adipocytokine, possesses pro-inflammatory properties (30). According to recent research, inflammatory diseases such as cutaneous T-cell lymphoma, atopic dermatitis, psoriasis and Behcet's illness are associated

with elevated serum visfatin levels (31). In a study, serum visfatin levels and their relationship with disease severity were examined in psoriasis patients, and it was reported that psoriasis patients showed significantly higher visfatin levels than controls (32). On the contrary, in a different investigation of psoriasis patients, no significant change in plasma visfatin levels was identified between patients and controls (33). In a case-control study investigating the evaluation of ischemia-modified albumin level and metabolic profile in AA patients, visfatin levels did not significantly change across the groups (31). Although visfatin has a possible role in the pathogenesis of metabolic diseases, a study conducted on male patients with androgenetic alopecia did not report any difference between visfatin serum concentrations in patients and healthy controls (34).

5. Conclusion

This study shows that there is no relationship between vaspin and visfatin -4689G/T

polymorphism and AA in the Turkish population. However, the TT genotype for the vaspin gene and the GT genotype for the visfatin -4689G/T gene are risk factors for people with AA disease. Since there is no research on the relationship between AA and vaspin and visfatin -4689G/T gene polymorphisms, we cannot compare our findings with any published studies. Therefore, it is expected that our research will serve as a source for future research. This increases the originality of our study and the additional studies we plan to do on this subject.

Inconsistencies across research suggest that genetic diversity in the population may need to be investigated. The very small sample size of our single-center study is its primary drawback. Considering the fact that the genetic polymorphism of the visfatin gene has not been evaluated in the Turkish population, future studies should include genotyping the vaspin and visfatin genes to understand the relationship between visfatin and AA.

REFERENCES

1. Koster IM, Loomis CA, Koss T, et al. Skin Development and Maintenance. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schafer JV. 3. Elsevier, 2012;55-64.
2. Morasso IM, Chu DH, Schwarz T: Structure and function of the skin. *Pediatric Dermatology*. Ed. Schachner LA, Ronald CH. 4th Edition. Mosby, 2011:1-50
3. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol*. 2000;142:862-73.
4. Dogan S, Atakan N. Immunology of the hair follicle. *Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology*. 2014; 48:10-2
5. Shin JM, Son S, Jung KE, et al. Possible role of β -hydroxybutyrate in inducing inflammation in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2024;33(6):15117.
6. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, et al. Autoimmune, Atopic, and Mental Health Comorbid Conditions Associated with Alopecia Areata in the United States. *JAMA Dermatol* 2013;149:789-94
7. Sutic Udovic I, Hlaca N, Massari LP, et al. Deciphering the Complex Immunopathogenesis of Alopecia Areata. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5652.
8. Ortiz-Ramirez A, Hernandez-Jimenez MC, Guardiola-Avila IB, et al. HR Gene Variants Identified in Mexican Patients with Alopecia Areata. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(4):2965-2971.
9. Juarez-Rendon KJ, Rivera Sanchez G, Reyes-Lopez MA, et al. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Alopecia Areata. Current situation and perspectives*. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(6):e404-e411.
10. Yoshimasu T, Furukawa F. Modified immunotherapy for alopecia areata. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):664-667.
11. Wolff H, Fischer TW, Blume-Peytavi U. The Diagnosis and Treatment of Hair and Scalp Diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(21):377-386.
12. Shehata WA, Maraee A, Kamal H, et al. Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 gene polymorphism in alopecia areata: Does it have an association with disease severity?. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(11):3138-3144.
13. Kalkan G, Karakus N, Bas Y, et al. The association between Interleukin (IL)-4 gene intron 3 VNTR polymorphism and alopecia areata (AA) in Turkish population. *Gene*. 2013;527(2):565-569.
14. Abdel Ghany SM, Sayed AA, El-Deek SEM, et al. Obesity risk prediction among

- women of Upper Egypt: The impact of serum vaspin and vaspin rs2236242 gene polymorphism. *Gene*. 2017;626:140-148.
15. Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: Focus on vascular contractility and inflammatory responses. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2011;34(3):307-310.
 16. Dizen Namdar N, Akcilar R, Bayat Z. Association between Vaspin rs2236242 Gene Polymorphism and Psoriasis Vulgaris. *Skin Pharmacol Physiol*. 2020;33(6):317-322.
 17. Saalbach A, Tremel J, Herbert D, et al. Anti-Inflammatory Action of Keratinocyte-Derived Vaspin: Relevance for the Pathogenesis of Psoriasis. *Am J Pathol*. 2016;186(3):639-651.
 18. Hosseini M, Nezhadali M, Hedayati M. Association of vaspin rs2236242 gene polymorphism with serum vaspin level, insulin resistance and diabetes in an Iranian diabetic/pre-diabetic population. *J Med Biochem*. 2021;40(1):33-40.
 19. Radzicka S, Pietryga M, Iciek R, et al. The role of visfatin in pathogenesis of gestational diabetes (GDM). *Ginekol Pol*. 2018;89(9):518-521.
 20. Javanmard SH, Dehghanzadeh R, Rafiee L, et al. Genetic associations of the visfatin G-948T polymorphism with obesity-related metabolic traits in an Iranian population. *J Res Med Sci*. 2016;21:105.
 21. Marjani S, Nezhadali M, Hekmat A, et al. Investigating Visfatin gene Polymorphism rs4730153 with Insulin Resistance and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases in Iranian Population. *Iran J Public Health*. 2022;51(5):1143-1151.
 22. Suliga E, Koziel D, Ciesla E, et al. Associations Between Vaspin Rs2236242 Gene Polymorphism, Walking Time and the Risk of Metabolic Syndrome. *Balkan J Med Genet*. 2019;22(1):41-48.
 23. Oran FK, Gheybi A, Celik F et al. Investigation of Gene Polymorphisms of Vaspin, Visfatin and Chemerin Obese and Non-Diabetic Obese Patients. *Journal of Health Services and Education* 2021;5(2):33-38.
 24. Papi A, Nezhadali M, Alinezhad M. Relationship of serum visfatin level in obese individuals with insulin and body mass index. *Journal of Police Medicine*. 2018;7(4):161-165.
 25. Khorrani-Nezhad L, Mirzaei K, Maghbooli Z, et al. Dietary fat intake associated with bone mineral density among visfatin genotype in obese people. *Br J Nutr*. 2018;119(1):3-11.
 26. Chang SL, Yang PJ, Lin YY, et al. Genetic Associations of Visfatin Polymorphisms with EGFR Status and Clinicopathologic Characteristics in Lung Adenocarcinoma. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22):15172.
 27. Chen KJ, Hsieh MH, Lin YY, et al. Visfatin Polymorphisms, Lifestyle Risk Factors and Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma in a Cohort of Taiwanese Males. *Int J Med Sci*. 2022;19(4):762-768.
 28. Jianjun L, Xiaona L, Hong L. The effect of visfatin genotype on insulin pump therapy on quality of life in patients with type I diabetes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022;67(4):195-202.
 29. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:772-783.
 30. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R (2006) Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function?. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2006;57(4), 505–528.
 31. Incel Uysal P, Akdogan N, Alli N, et al. Assessment of Metabolic Profile and Ischemia-modified Albumin Level in Patients with Alopecia Areata: A Case-Control Study. *Indian J Dermatol*. 2019;64(1):12-18.
 32. Ismail SA, Mohamed SA. Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):436-439.
 33. Coban M, Tasli L, Turgut S, et al. Association of Adipokines, Insulin Resistance, Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol*. 2016;28(1):74-79.
 34. Wu Y, Hui Y, Liu F, et al. The Association of Serum Adipokines, Insulin Resistance and Vitamin D Status in Male Patients with Androgenetic Alopecia. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:419-427.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Kütahya Health Sciences University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 2022/09-28, Date: 14.09.2022).

Informed Consent: The authors declared they get consent from the patients.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Authorship Contributions: "Concept: FY, RA, NDN. Design: FY, RA. Data Collection or Processing: FY, RA, NDN, SKS. Analysis or Interpretation: FY, RA. Literature Search: FY. Writing: FY."

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Financial Disclosure: The authors declare that this study was funded by Kütahya Health Sciences University Scientific Research Projects Coordinatorship with the project number TSA-2022-114

Research Article / Araştırma Makalesi

Epidemiological Evaluation of Next-Generation Sequencing and MLPA Results in Patients with a Presumptive Cystic Fibrosis Diagnosis

Kistik Fibrozis Ön Tanılı Hastaların Yeni Nesil Dizileme ve MLPA Sonuçlarının Epidemiyolojik Değerlendirilmesi

¹Sezin Canbek, ¹Murat Hakkı Yazar, ¹Metin Eser, ²Hakan Yazan

¹University of Health Sciences, İstanbul Ümraniye Training and Research Hospital, Department of Medical Genetics, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Medipol University, International Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Chest Diseases, İstanbul, Türkiye

Abstract: Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease caused by pathogenic variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. The spectrum and frequencies of CFTR mutations vary among populations. As a result of continuous migration around the world, the frequency of CF variants may change and is still unclear in some geographies. We aimed to define the CFTR gene variants we observed as a result of our single-center experience. This research assessed the outcomes of 353 patients who underwent next-generation sequencing to identify variations in the CFTR gene. Variants classified as clinically uncertain significance, likely pathogenic or pathogenic detected in patients with pre-diagnosis of cystic fibrosis who underwent genetic testing were included in the evaluation. The variants detected in the vast majority of cases were comparable to those found in other populations. However, some variants showed significant differences in allele frequencies when compared to European and Asian populations. Mutations were detected in 25.2% of cases. This dataset revealed that the most common mutations in patients presenting to our center were c.2991G>C, c.2856G>C, c.1545_1546delTA, c.1521_1523 del and c.202A>G. This research presents data on CFTR variations to determine the frequency of CF in the İstanbul province of our nation and to identify additional frequently occurring pathogenic variants that are currently unknown. This kind of research has the potential to facilitate the creation of a localized strategy for maximizing healthcare provision for individuals with CF.

Keywords: Allele Frequency; Preliminary Diagnosis Of CF; CFTR Gene; MLPA; Cystic Fibrosis; Likely Pathogenic Variants, Variants Of Uncertain Significance.

Özet: Kistik fibröz, kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) genindeki patojenik varyantların neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. CFTR mutasyonlarının spektrumu ve frekansları popülasyonlar arasında farklılık gösterir. Dünyada sürekli gerçekleşen göçler neticesinde KF varyantlarının görülme sıklığı değişebilmekte ve bazı coğrafyalarda hala netlik göstermemektedir. Tek merkez deneyimimiz neticesinde gözlemlediğimiz CFTR geni varyantlarını tanımlamayı amaçladık. Bu çalışmada, CFTR genindeki varyantların yeni nesil dizileme yöntemi ile araştırıldığı 353 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Kistik fibroz ön tanısı almış ve genetik test yaptırmış hastalarda klinik olarak belirsiz öneme sahip, muhtemelen patojenik veya patojenik olarak sınıflandırılan varyantlar değerlendirmeye dahil edildi. Vakaların büyük çoğunluğunda tespit edilen varyantlar diğer popülasyonlarda bulunan varyantlarla karşılaştırılabilir. Ancak bazı varyantlar Avrupa ve Asya popülasyonlarıyla karşılaştırıldığında alel frekanslarında önemli farklılıklar gösterdi. Mutasyonlar vakaların %25,2'sinde tespit edildi. Bu veri seti, merkezimize başvuran hastalarda en sık görülen mutasyonların c.2991G>C, c.2856G>C, c.1545_1546delTA, c.1521_1523 del ve c.202A>G olduğunu ortaya koydu. Bu çalışma, ülkemiz İstanbul ili KF prevalansını tahmin etmek ve bilinmeyen ancak sık görülen diğer patojenik varyantları ortaya çıkarmak için CFTR varyantları hakkında bilgi sağlamaktadır. Bunun gibi çalışmalar, KF hastalarının tıbbi bakımını optimize etmek için bölgesel bir yaklaşımın geliştirilmesine yardımcı olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Alel frekansı; CF öntanısı; CFTR geni; MLPA; Kistik fibrozis; Patojenik ve Muhtemel patojenik varyantlar, Klinik Önemi Belirsiz varyant

ORCID ID of the authors: SC. [0000-0001-9516-0047](https://orcid.org/0000-0001-9516-0047), MHY. [0000-0001-8481-9803](https://orcid.org/0000-0001-8481-9803), ME. [0000-0001-7118-7958](https://orcid.org/0000-0001-7118-7958), HY. [0000-0002-7680-4000](https://orcid.org/0000-0002-7680-4000)

Received 13.05.2024

Accepted 09.08.2024

Online published 13.08.2024

Correspondence: Sezin CANBEK– Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Ümraniye Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-mail: canbek81@gmail.com

1. Introduction

Cystic fibrosis (CF) is a prevalent and serious genetic disorder that mostly affects children of Caucasian descent. It is inherited in an autosomal recessive manner, meaning that both parents must have the defective gene for their kid to develop the illness. CF has a rather high occurrence rate, with around 1 in every 2500-3500 live births being affected [1-3]. The rate of consanguineous marriages in Turkey is around 18.5 percent. Out of all the marriages, 57.8% of them are between first degree cousins. Due to this factor, the prevalence of cystic fibrosis in our nation, along with other autosomal recessive disorders, is greater compared to industrialised countries [4].

The CFTR gene mutations that result in the lack of chloride channel activity are responsible for the genetic disorder known as cystic fibrosis (CF) [5]. Malfunctions in CFTR function are associated with conditions such as severe diarrhoea and the hereditary ailment cystic fibrosis (CF), which is one of the most prevalent genetic illnesses with a limited lifespan in Caucasian populations. Common symptoms include repeated or persistent lung infections, chronic cough, frequent bronchitis episodes, and malnutrition. The presence of CFTR malfunction in the development of hypersensitivity in acute pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and asthma has a significant impact on the morbidity and mortality of patients [2, 5].

Traditionally, the diagnosis of CF has relied on a mix of clinical symptoms and elevated sweat chloride levels. However, with the discovery of the CFTR gene in 1989, genetic analysis has gained significance in the diagnostic process. While sweat testing and genetic analysis have made it easier to diagnose CF in most instances, they are especially crucial for individuals who do not fulfil all the diagnostic criteria. Challenges persist in the identification of instances. These disorders are often seen in people who have a specific illness affecting just one organ, such as the lack of the vas deferens, pancreatitis, or bronchiectasis. This leads to a diagnosis of CFTR-related disorder. Another situation

where CF cannot be confirmed or ruled out is when newborn screening is inconclusive [6].

Cystic fibrosis is the result of disease-causing genetic mutations in the CFTR (CFTR/ABCC7: MIM*602421) gene, which may be either homozygous or compound heterozygous. Over 2000 CFTR variations have been documented in scientific literature since the identification of the CFTR gene three decades ago (Cystic Fibrosis Mutation Database <http://www.genet.sickkids.on.ca>). The most prevalent variant is the F508del variant [7, 8].

The advancement of next generation sequencing technology has greatly contributed to the elucidation of the molecular causes of several illnesses, particularly during the last 20 years [9]. This technique investigates pathogenic mutations in the CF gene that change the structure of the CF protein and impair the functionality of chloride channels. Consequently, the movement of chloride ions, which carry a negative charge, in and out of the cell is inhibited. Around 45% of the pathogenic variants seen in the CF gene are point mutations, whereas 18% are nonsense mutations, 22% are frameshift mutations, and 8% are exonic deletions and insertions. The first stage in the current CFTR variant identification technique is screening for prevalent SNV/INDEL variants. For patients who do not have these genetic variations, we analyse changes in the number of copies of DNA segments (known as copy number changes or CNV) in the regions where exons and introns meet, as well as in the exons themselves. Cystic fibrosis patients who carry the G551D variation in at least one allele of the CFTR gene undergo treatment with the medication Ivacaftor. The Pulmonary Clinical Guidelines Practice Committee highly endorses the use of this medication to enhance pulmonary function and enhance quality of life [7, 10].

Analysing the range of CF variations that are unique to a particular community aids in identifying high-risk populations for cystic fibrosis. This enables earlier interventions to avoid secondary complications, optimise treatment strategies, and eventually improve

the prognosis of the illness. Hence, the objective of this research is to examine CF variations that are unique to our group. In this research, we compared the data from our centre with the frequency of variance in CF patients in the Turkish community.

2. Materials and Method:

The Genetic Diseases Evaluation Center of Ümraniye Education and Research Hospital, University of Health Sciences, conducted a study in which specialist physicians collected family histories of individuals with a preliminary diagnosis of cystic fibrosis and conducted comprehensive examinations.

From 2017 to 2023, 353 patients were referred to the Medical Genetics Department of Ümraniye Education and Research Hospital, Istanbul with a preliminary diagnosis of cystic fibrosis; detailed information, including clinical and family history, was collected. Consent forms were obtained from the patients. The diagnosis of cystic fibrosis was routinely made with clinical features consistent with the cystic fibrosis phenotype and high sweat chloride concentration.

The diagnostic criteria for patients were based on repeated positive sweat chloride tests and typical lung/gastrointestinal disease findings. Patients with a wide range of respiratory diseases or unspecified pancreatic and borderline sweat chloride values were also analyzed. The group studied consisted of 190 male and 163 female patients. The researchers initially screened for several variants identified using next-generation sequencing of the CFTR gene, followed by MLPA analysis. This retrospective investigation was authorised by the Ethics Committee of the University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital. Essentially, the laboratory procedure entails amplifying the gene region(s) associated with the illness using polymerase chain reaction (PCR) and then analysing this area using next-generation sequencing technology. We used the CFTR MASTR Assay (Multiplicom) kit for this objective. The sequencing reaction was conducted using the Illumina MiSeq® equipment and appropriate reagent kits.

The Sophia DDM® data analysis platform processed raw data as part of the bioinformatics analysis. Pepper®, an exclusive underlying algorithm developed by Sophia Genetics, conducted alignment and variant identification using the hg19 human genome reference. We used the Ensembl VEP software to conduct variant annotation. This included estimating the impact of each variation on the protein sequence, such as missense or stop gain mutations. Additionally, we determined the frequency of these variants in several populations, including 1000G, ESP, ExAC, and gnomAD. Furthermore, we assessed the potential destructive effect of the variants using prediction techniques such as SIFT and PolyPhen. We have integrated this information. The CNV identification was carried out using Sophia Genetics' MUSKAT® programme. We used the "pick-order" functionality of the VEP programme to arrange transcripts in the following prioritised sequence: "rank, ccds, refseq, mane, tsl, biotype, appris, ensemble, canonical, length". Predicted transcripts were eliminated from consideration. The transcripts chosen using Ensembl VEP may vary from those shown on the Sophia DDM® platform. The variant categorization in question was based on references from the Clinvar database's expert working groups and databases established by Maxwell et al. We evaluated the criteria set out by Maxwell et al. for further variations that were not included in the databases. The parameters used in this assessment were informed by the sequencing and sequence variant categorization recommendations of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

We conducted Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) study on the CFTR gene according to the instructions provided by the manufacturer. This analysis was undertaken since Next-Generation Sequencing (NGS) did not identify any pathogenic or potentially pathogenic allele.

The DNA samples were subjected to denaturation at a temperature of 95°C. Subsequently, the MRCHOLLAND MLPA Probemix-P091 CFTR Probe was applied, and hybridization was allowed to occur at a temperature of 60°C for a duration of 17.5

hours. The ligation phase was then carried out on the following day. During this phase, a ligation enzyme joined together the hybridised probe oligonucleotides. After the completion of the PCR cycle, a PCR primer was used to amplify the probes that were bound. To analyse the amplified DNA products, we utilise capillary electrophoresis on the Applied Biosystems® Sanger Sequencing 3500 Series Genetic Analyzer. The Coffalyser software version v.140701.0000, developed by MRC-Holland in Amsterdam, Netherlands, was used to examine the data acquired from the device. The programme used CFTR (NM_000492.3) as a reference.

3. Results

The mean age of the patients evaluated was 10.7 years. Women constituted 46% of the total number at the time of application, while men constituted 54% (Figure 1).

Of the 353 individuals who underwent genetic testing, 89 had variants classified as clinically uncertain, likely pathogenic, or pathogenic. These variants were found in heterozygous, homozygous, and compound heterozygous forms. The proportion of patients with homozygous variants was 2.5% (9 patients), compound heterozygous was 3.1% (11 patients), and heterozygous was 19.5% (69 patients). The mean age of patients with any mutation was 9.2 years; 43 of these patients were female and 46 were male.

The first table shows the age, gender, and specific mutations discovered for the 69 individuals who were heterozygous. Of these variants, 28.9% (20 variants) were pathogenic, 24.6% (17 variants) were likely pathogenic, and 46.3% (32 variants) were of uncertain clinical significance. According to the typical autosomal recessive transmission pattern of the disease, 27 of these 69 patients who could not be diagnosed with CF were patients who were brought to our clinic with high sweat test results during infancy. These patients and patients who were not detected to have any

mutations were followed up for re-evaluation and further investigation. Patients who did not have mutations as a result of the test were not included in the tables.

The demographic data of the second group, which included 20 individuals with homozygous or compound heterozygous mutations, and the cDNA and protein codes of the variants are summarized in Table 2. In these patients, the homozygous patients had clinical severity and consanguinity between the parents. The variants of the compound heterozygous patients were in trans position.

Of the variations identified in a heterozygous form, 75.3% were missense mutations, 7.2% were splice site mutations, 7.2% were intronic mutations, 5.7% were frameshift mutations, 2.8% were nonsense mutations, and 1.4% were inframe mutations. Out of the 22 alleles found in the 11 individuals with compound heterozygosity, 77.2% were missense mutations, 13.6% were nonsense mutations, 4.5% were frameshift mutations, and 4.5% were inframe mutations.

The frequencies of nonsense, frameshift, and inframe homozygous variations were all equal, with a frequency of 22.2%. Missense variations accounted for the remaining 33.3% of homozygous variants.

The overall percentage of missense variations identified was 68.8% when considering each allele individually.

As shown in graph-1 and figure-2, the most frequently found variants in patients were c.2991G>C, c.2856G>C, c.1545_1546delTA, c.1521_1523 del and c.202A>G, respectively. No particular area of the exon was identified as a hot spot for the observed variations.

During the MLPA study conducted on patients, the use of NGS technology allowed for copy number variation analysis. However, no significant variation was observed in terms of possible large deletions and duplications that may have been overlooked.

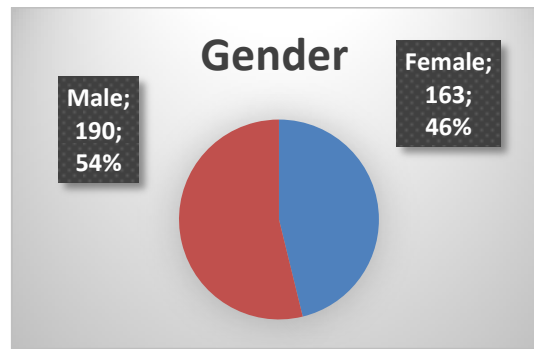


Figure 1. Gender of individuals evaluated with a Preliminary Diagnosis of Cystic Fibrosis

Table 1. Patients with heterozygous variants in the CFTR gene

Patient	Age/Gender	c.DNA	Protein	Zygotity	Change	dbSNP	Classification
1	1/F	c.3909C>G	p.Asn1303Lys	HET.	missense	rs80034486	P
2	1/F	c.2991G>C	p.Leu997Phe	HET.	missense	rs1800111	VOUS
3	0/F	c.202A>G	p.Lys68Glu	HET.	missense	rs397508332	VOUS
4	28/M	c.3053 C>T	p.Ala1018Val	HET.	missense	NA	VOUS
5	9/F	c.3389_3402del GTATTATCCTGACT	p.Gly1130Valfs*21	HET.	frameshift	NA	P
6	1/F	c.164+9A>T	NA	HET.	Intronic	rs397508245	VOUS
7	1/M	c.3389G>C	p.Gly1130Ala	HET.	missense	rs397508550	VOUS
8	31/F	c.2973A>G	p.Ile991Met	HET.	missense	rs370181570	VOUS
9	8/F	c.890G>A	p.Arg297Gln	HET.	missense	rs143486492	VOUS
10	1/M	c.1766+1G>A	NA	HET.	splice-site	rs121908748	LP
11	40/M	c.2991G>C	p.Leu997Phe	HET.	missense	rs1800111	VOUS
12	7/F	c.2856G>C	p.Met952Ile	HET.	missense	rs151048781	P
13	5/F	c.3025G>A	p.Ala1009Thr	HET.	missense	rs184724618	VOUS
14	7/M	c.2991G>C	p.Leu997Phe	HET.	missense	rs1800111	VOUS
15	1/M	c.1897C>A	p.Leu633Ile	HET.	missense	rs397508317	LP
16	3/M	c.2476G>A	p.Glu826Lys	HET.	missense	rs397508381	VOUS
17	1/F	c.2491G>T	p.Glu831*	HET.	nonsense	rs397508387	P
18	5/M	c.2991G>C	p.Leu997Phe	HET.	missense	rs1800111	VOUS
19	11/M	c.328G>C	p.Asp110His	HET.	missense	rs113993958	P
20	30/F	c.3154T>G	p.Phe1052Val	HET.	missense	rs150212784	LP
21	2/M	c.2909-15T>G	NA	HET.	intronic	rs397508455	LP
22	2/M	c.3454G>C	p.Asp1152His	HET.	missense	rs75541969	P
23	14/F	c.1516A>G	p.Ile506Val	HET.	missense	rs1800091	VOUS
24	0/F	c.3154T>G	p.Phe1052Val	HET.	missense	rs150212784	LP
25	11/F	c.1545_1546delTA	p.Tyr515*fs*1	HET.	frameshift	rs121908776	P
26	1/M	c.890G>A	p.Arg297Gln	HET.	missense	rs143486492	VOUS
27	7/F	c.2476G>A	p.Glu826Lys	HET.	missense	rs397508381	VOUS
28	15/F	c.902A>G	p.Tyr301Cys	HET.	missense	rs150691494	LP
29	1/M	c.220C>T	p.Arg74Trp	HET.	missense	rs115545701	VOUS

30	0/M	c.3659C>T	p.Thr1220Ile	HET.	missense	rs1800123	VOUS
31	0/F	c.2991G>C	p.Leu997Phe	HET.	missense	rs1800111	VOUS
32	10/F	c.2991G>C	p.Leu997Phe	HET.	missense	rs1800111	VOUS
33	0/F	c.2991G>C	p.Leu997Phe	HET.	missense	rs1800111	VOUS
34	16/F	c.3038C>T	p.Pro1013Leu	HET.	missense	rs193922516	VOUS
35	2/F	c.3472C>T	p.Arg1158*	HET.	missense	rs79850223	P
36	4/M	c.1516A>G	p.Ile506Val	HET.	missense	rs1800091	VOUS
37	5/M	c.1727G>C	p.Gly576Ala	HET.	missense	rs1800098	VOUS
38	22/F	c.2988+1G>A	NA	HET.	splice donor	rs75096551	P
39	26/M	c.2988+1G>A	NA	HET.	splice donor	rs75096551	P
40	1/M	c.2856G>C	p.Met952Ile	HET.	missense	rs151048781	P
41	0/F	c.3038C>T	p.Pro1013Leu	HET.	missense	rs193922516	VOUS
42	1/M	c.2856G>C	p.Met952Ile	HET.	missense	rs151048781	P
43	0/F	c.2991G>C	p.Leu997Phe	HET.	missense	rs1800111	VOUS
44	1/F	c.2856G>C	p.Met952Ile	HET.	missense	rs151048781	P
45	0/M	c.3935A>G	p.Asp1312Gly	HET.	missense	rs397508646	VOUS
46	27/F	c.3154T>G	p.Phe1052Val	HET.	missense	rs150212784	LP
47	0/M	c.2991G>C	p.Leu997Phe	HET.	missense	rs1800111	VOUS
48	6/M	c.2856G>C	p.Met952Ile	HET.	missense	rs151048781	P
49	2/M	c.2991G>C	p.Leu997Phe	HET.	missense	rs1800111	VOUS
50	1/F	c.4056G>T	p.Gln1352His	HET.	missense	rs113857788	LP
51	1/M	c.3038C>T	p.Pro1013Leu	HET.	missense	rs193922516	VOUS
52	1/M	c.2260G>A	p.Val1754Met	HET.	missense	rs150157202	VOUS
53	2/F	c.4015C>G	p.Leu1339Val	HET.	missense	NA	VOUS
54	4/M	c.1521_1523 del	p.Phe508del	HET.	inframe	rs113993960	LP
55	5/M	c.2909-15T>G	NA	HET.	intronic	rs397508455	LP
56	29/M	c.489+3A>G	NA	HET.	splice donor	rs377729736	LP
57	1/F	c.489+3A>G	NA	HET.	splice donor	rs377729737	LP
58	39/M	c.2657+5G>A	NA	HET.	splice site	rs80224560	P
59	33/F	c.3161A>G	p.His1054Arg	HET.	missense	rs1417435640	LP
60	1/M	c.332C>T	p.Pro111Leu	HET.	missense	rs140502196	LP
61	25/M	c.1545_1546delTA	p.Tyr515*	HET.	frameshift	rs121908776	P
62	23/M	c.1545_1546delTA	p.Tyr515*	HET.	frameshift	rs121908776	P
63	0/F	c.2926T>G	p.Phe976Val	HET.	missense	NA	LP
64	24/M	c.2057C>A	p.Ser686Tyr	HET.	missense	rs201444561	VOUS
65	21/F	c.489+3A>G	NA	HET.	intronic	rs377729736	LP
66	8/F	c.3170C>G	p.Thr1057Arg	HET.	missense	NA	LP
67	13/M	c.1545_1546del	p.Tyr515*	HET.	nonsense	rs121908776	P
68	16/M	c.274G>A	p.Glu92Lys	HET.	missense	rs121908751	P
69	27/F	c.2657+5G>A	NA	HET.	splice site	rs80224560	P

(HET.: Heterozygous; P: Pathogenic; LP: Likely Pathogenic; VOUS: Variant of Uncertain Significance)

Table 2. Patients with homozygous/compound heterozygous variants in the CFTR gene

Patient	Age/Gender	c.DNA	Protein	Zygoty	Change	dbSNP	Classification
1	8/F	c.2973A>G	p.Ile991Met	COMP. HET.	missense	rs370181570	VOUS
		c.4228T>C	p.Cys1410Arg		missense	NA	LP
2	1/F	c.3846G>A	p.Trp1282*	HOM.	nonsense	rs77010898	P
3	8/F	c.3503A>G	p.Asp1168Gly	COMP. HET.	missense	rs150326506	LP
		c.1516A>G	p.Ile506Val		missense	rs1800091	VOUS
4	5/M	c.274G>A	p.Glu92Lys	COMP. HET.	missense	rs121908751	P
		c.266A>G	p.Tyr89Cys		missense	rs397508418	VOUS
5	0/M	c.1545_1546delTA	p.Tyr515*fs*1	HOM.	frameshift	rs121908776	P
6	0/M	c.2195T>G	p.Leu732*	COMP. HET.	nonsense	rs397508350	P
		c.2991G>C	p.Leu997Phe		missense	rs1800111	VOUS
7	0/M	c.1521_1523del	p.Phe508del	HOM.	inframe	rs113993960	LP
8	1/F	c.1397C>G	p.Ser466*	COMP. HET.	nonsense	rs121908805	LP
		c.3209G>A	p.Arg1070Gln		missense	rs78769542	LP
9	0/F	c.202A>G	p.Lys68Glu	HOM.	missense	rs397508332	VOUS
10	1/M	c.1521_1523 del	p.Phe508del	COMP. HET.	inframe	rs113993960	LP
		c.2991G>C	p.Leu997Phe		missense	rs1800111	VOUS
11	1/F	c.2991G>C	p.Leu997Phe	COMP. HET.	missense	rs1800111	VOUS
		c.202A>G	p.Lys68Glu		missense	rs397508332	VOUS
12	54/M	c.274G>A	p.Glu92Lys	COMP. HET.	missense	rs121908751	P
		c.2991G>C	p.Leu997Phe		missense	rs1800111	VOUS
13	0/M	c.2657+5G>A	NA	HOM.	splice site	rs80224560	P
14	39/M	c.1545_1546del	p.(Tyr515*)	COMP. HET.	nonsense	rs121908776	P
		c.2856G>C	p.(Met952Ile)		missense	rs151048781	P
15	1/F	c.1055G>A	p.Arg352Gln	HOM.	missense	rs121908753	LP
16	0/M	c.1043T>A	p.Met348Lys	COMP. HET.	missense	rs142920240	VOUS
		c.3935A>G	p.Asp1312Gly		missense	rs397508646	VOUS
17	42/F	c.3335_3336insGG	p.Ile1112Metfs*10	COMP. HET.	frameshift	NA	LP
		c.2018G>C	p.Gly673Ala		missens	NA	VOUS
18	2/F	c.2051_2052delinsG	p.Lys684Serfs*38	HOM.	frameshift	rs121908799	P
19	15/M	c.2491G>T	p.Glu831*	HOM.	nonsense	rs397508387	P
20	0/M	c.1521_1523del	p.Phe508del	HOM.	inframe	rs113993960	LP

(COMP. HET.: Compound Heterozygous HET.: Heterozygous; P: Pathogenic; LP: Likely Pathogenic; VOUS: Variant of Uncertain Significance)

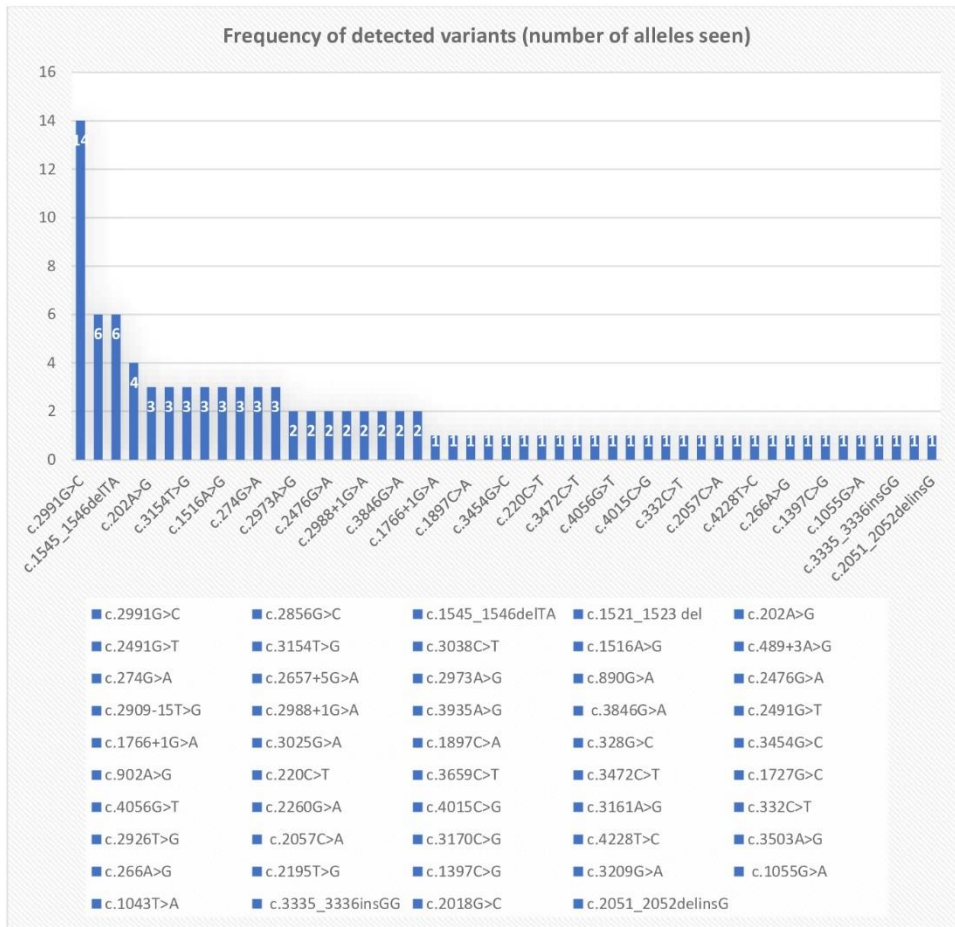


Figure 2: Frequency of detected variants

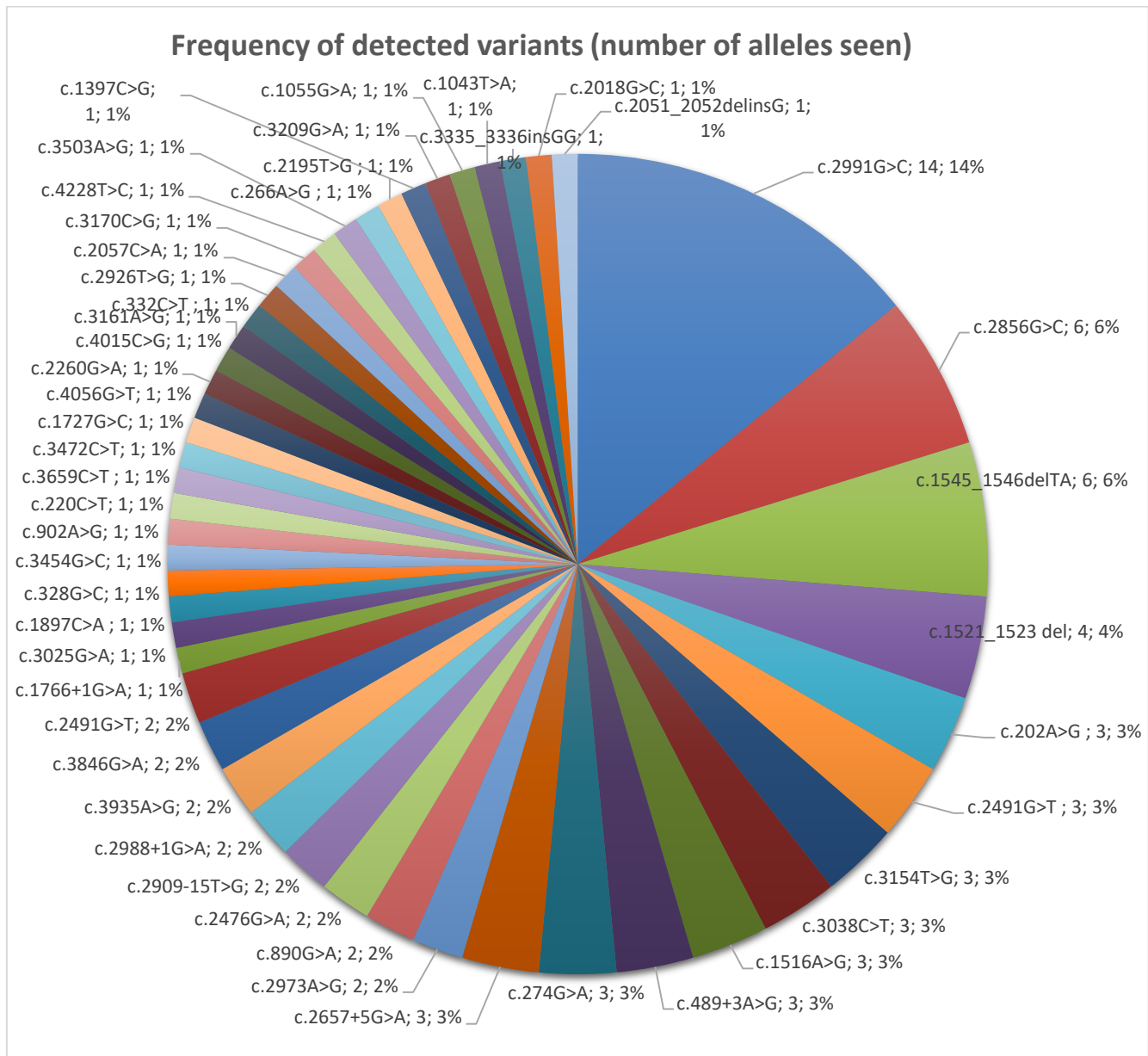


Figure 3. Frequency of detected variants

4. Discussion:

Cystic fibrosis is characterized by recurrent respiratory infections and inadequate pancreatic function. The main manifestations of this illness often include a delay in weight growth and frequent occurrences of lung infections throughout the early stages of infancy. Based on the data shown in this table, respiratory diseases constitute the primary cause of both sickness and mortality. Thanks to the establishment and improvement of standardized treatment and follow-up protocols in recent years, the majority of patients now achieve maturity.

Different age groups may experience different symptoms of this condition, such as bronchiectasis, exocrine pancreatic insufficiency, meconium ileus, hemoptysis, pneumothorax, progressive lung failure, diabetes, cirrhosis, portal hypertension, and osteoporosis [11]. Hence, the comprehensive management of CF patients necessitates a multidisciplinary approach. Several countries have included CF in their newborn screening programme due to its importance of early detection. Since January 1, 2015, Turkey has begun conducting newborn screening for

cystic fibrosis (CF) using the IRT/IRT algorithm [12].

However, some individuals may receive a diagnosis beyond the age of 40. Patients with cystic fibrosis (CF) might appear to healthcare providers at any age with a variety of symptoms caused by genetic variability.

The $\Delta F508$ variation is the most prevalent mutation in the CFTR gene globally. The $\Delta F508$ variation has a declining gradient from the northwest to the southeast in European and Asian nations. While the rate of this phenomenon is about 100% in Scandinavia, it stands at around 13–14% in the western part of our nation and 30% in the eastern part [13, 14].

When we look at the results of our own patients, nine out of 20 individuals who tested positive for any mutation had the homozygous form, which is consistent with the traditional inheritance pattern of cystic fibrosis disease. The remaining 11 patients exhibited variant positivity in both alleles, indicating compound heterozygosity. Among these individuals who exhibited familial segregation, the clinical progression was notably more severe, with the majority of them experiencing symptoms at a younger age.

Despite being classified as carriers for typical CF illness based on the OMIM database, the 69 individuals who had mutations discovered in just one allele (heterozygous) had CF-related characteristics of diverse severity but generally less severe.

The prevailing mutation seen in our patients in both groups was c.2991G>C p.Leu997Phe. This mutation resulted in a missense alteration and was categorized as having an uncertain clinical significance (VOUS). This variant was identified in 14 out of 89 cases. The allele was seen in compound heterozygous form on four occasions and in 10 out of 69 carriers. Homozygous patients did not exhibit any signs of it. This mutation was detected in many people who had compound heterozygosity and were diagnosed with cystic fibrosis, mild cystic fibrosis, or CFTR-related illnesses such as nasal polyposis, bronchiectasis, recurrent pancreatitis, and

congenital bilateral absence of the vas deferens. Nevertheless, this particular variation was also detected in other people who are asymptomatic, both in compound heterozygous and homozygous states (15-19). Functional research conducted in vitro reveals that this variation leads to a significant decrease in chloride transport when compared to the wild type. The variation is located outside of the splicing consensus sequence and computational prediction software algorithms do not indicate any harmful impact on splicing. To summarize, given the information provided, it is now not possible to definitively identify the clinical relevance of this mutation. This variant is classified as a variant of uncertain significance (20).

The p.Phe508del variant, which is the prevailing mutation globally, was detected in our patients in two scenarios: homozygotes, compound heterozygotes on a single allele, and carriers. Presently, our group of patients diverges from the prevailing variation results documented in the literature. On an allelic basis, it was seen in 3.6% of our patients. This is much lower in comparison to the 20% prevalence rate discovered in prior research conducted in our nation (4, 9, 12).

The p.Phe508del variation was discovered at the greatest rate in two out of the nine individuals who had the identical alteration in both alleles and were homozygous, which is consistent with the existing literature. The remaining seven homozygous individuals exhibited the following variants: nonsense p.Trp1282*, frameshift p.Tyr515*fs*1, missense p.Lys68Glu, splice site c.2657+5G>A with unknown protein, missense p.Arg352Gln, frameshift p.Lys684Serfs*38, and nonsense p.Glu831*. Out of these homozygous variations, the p.Lys68Glu variant, which had a missense alteration, was categorised as having unknown clinical relevance, but the others were classed as pathogenic and likely pathogenic. The occurrence of this uncertain variation in the overall population is minimal, however, more data is required about its frequency in various ethnic groups and geographical regions. A research investigated the clinical implications of this variation and compound heterozygous states involving distinct CFTR mutations. The

findings indicated that the CF phenotype might differ based on the presence of the variation among other mutations (21).

The most common change seen in a single allele when it is heterozygous is the p.Leu997Phe alteration. This is followed by the p.Met952Ile variant, which is the second most frequent missense variant. The p.Tyr515* variant, characterized by a frameshift mutation, was classified as the third most common. Furthermore, the p.Phe1052Val variation, which is characterized by a missense mutation, was often seen. Seventy-five percent of the detected mutations in carriers were missense variations, which were categorized as having uncertain clinical significance.

The new study, in contrast to previous studies, discovered that there is no significant difference in the age at which symptoms of cystic fibrosis first appear. These aspects should be prioritised by physicians in order to ensure the identification of both known and novel variants detected by NGS technology in patients. Although it may not always be possible to comprehensively document the precise clinical observations and previous sweat tests when assessing patients with cystic fibrosis and similar phenotypes, as well as when conducting genetic tests in medical genetics outpatient clinics, physicians should consider these aspects. It is very important to be better classified and included into the body of literature. These nuances are something that medical professionals who deal with cystic

fibrosis (CF) need to pay special attention to, as is customary for disorders that are investigated utilizing a multidisciplinary approach.

It is crucial to acknowledge this findings, particularly in nations like ours, where there is a high prevalence of consanguineous marriages. Cystic fibrosis is acquired by autosomal recessive inheritance. If both parents are proven to have one copy of a CFTR pathogenic variation, each afflicted person has a 25% probability of having a sibling affected, a 50% probability of being a carrier, and a 25% probability of not receiving any of the familial pathogenic variations during pregnancy. If CFTR pathogenic mutations are identified in a family member who is ill, relatives who are at risk may undertake targeted carrier testing. Occasionally, it may be necessary to do prenatal or preimplantation genetic testing for CF [1].

The study aims to identify high-risk groups for cystic fibrosis and implement prompt interventions to avoid secondary problems. Additionally, it seeks to refine treatment protocols and eventually enhance the prognosis and life expectancy of patients. In the future, our discoveries may be more efficiently used in molecular and therapeutic investigations. Optimal outcomes may be attained by conducting studies with bigger cohorts of patients and using a more comprehensive clinical categorization of persons who have received a preliminary diagnosis of cystic fibrosis.

REFERENCES

1. Savant, A. et al. (1993) Cystic Fibrosis. In GeneReviews((R)) (Adam, M.P. et al. eds).
2. Salvatore, D. et al. (2011) An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *J Cyst Fibros* 10 (2), 71-85.
3. Haq, I. et al. (2022) Precision Medicine Based on CFTR Genotype for People with Cystic Fibrosis. *Pharmgenomics Pers Med* 15, 91-104.
4. Kaplan, S. et al. (2016) The Prevalence of Consanguineous Marriages and Affecting Factors in Turkey: A National Survey. *J Biosoc Sci* 48 (5), 616-30.
5. Gaskin, K.J. (2004) CFTR gene and cystic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 19 (2), 228.
6. Pagin, A. et al. (2020) Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR-related disorders. *Arch Pediatr* 27 Suppl 1, eS25-eS29.
7. Bareil, C. and Bergougnoux, A. (2020) CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch Pediatr* 27 Suppl 1, eS8-eS12.
8. Altamimi, E. et al. (2023) Investigating the genetic profile of familial atypical cystic fibrosis patients (DeltaF508-CFTR) with

- neonatal biliary atresia. *J Appl Genet* 64 (1), 71-80.
9. Erdogan, M. et al. (2021) The Genetic Analysis of Cystic Fibrosis Patients With Seven Novel Mutations in the CFTR Gene in the Central Anatolian Region of Turkey. *Balkan Med J* 38 (6), 357-364.
 10. Bergougnoux, A. et al. (2020) The Role of Extended CFTR Gene Sequencing in Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Int J Neonatal Screen* 6 (1), 23.
 11. Burgel, P.R. et al. (2015) Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 46 (1), 133-41.
 12. Turkyilmaz, A. (2020) Investigating CFTR gene variations in patient groups with positive newborn screening test results and preliminary clinical diagnosis of cystic fibrosis in the eastern anatolia region of Turkey.
 13. De Boeck, K. et al. (2014) The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 13 (4), 403-9.
 14. Bonyadi, M. et al. (2011) Spectrum of CFTR gene mutations in Iranian Azeri Turkish patients with cystic fibrosis. *Genet Test Mol Biomarkers* 15 (1-2), 89-92.
 15. Lucarelli M, Narzi L, Pierandrei S, Bruno SM, Stamato A, d'Avanzo M, Strom R, Quattrucci S: A new complex allele of the CFTR gene partially explains the variable phenotype of the L997F mutation. *Genet Med* 2010, 12(9):548-555.
 16. Strom CM, Redman JB, Peng M: The dangers of including nonclassical cystic fibrosis variants in population-based screening panels: p.L997F, further genotype/phenotype correlation data. *Genet Med* 2011, 13(12):1042-1044.
 17. Schippa S, Iebba V, Santangelo F, Gagliardi A, De Biase RV, Stamato A, Bertasi S, Lucarelli M, Conte MP, Quattrucci S: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) allelic variants relate to shifts in faecal microbiota of cystic fibrosis patients. *PLoS One* 2013, 8(4):e61176.
 18. Bergougnoux A, Viart V, Miro J, Bommart S, Molinari N, des Georges M, Claustres M, Chiron R, Taulan-Cadars M: Should diffuse bronchiectasis still be considered a CFTR-related disorder? *J Cyst Fibros* 2015, 14(5):646-653.
 19. Terlizzi V, Castaldo G, Salvatore D, Lucarelli M, Raia V, Angioni A, Carnovale V, Cirilli N, Casciaro R, Colombo C et al: Genotype-phenotype correlation and functional studies in patients with cystic fibrosis bearing CFTR complex alleles. *J Med Genet* 2017, 54(4):224-235.
 20. Van Goor F, Yu H, Burton B, Hoffman BJ: Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros* 2014, 13(1):29-36.
 21. Baldassarri M, Zguro K, Tomati V,

Pastorino C, Fava F, Croci S, Bruttini M, Picchiotti N, Furini S, Pedemonte N et al: Gain- and Loss-of-Function CFTR Alleles Are Associated with COVID-19 Clinical Outcomes. *Cells* 2022, 11(24).

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by University of Health Sciences, İstanbul Ümraniye Training and Research Hospital, Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 390, Date: 22.12.2022).

Informed Consent: The authors declared they get consent from the patients.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Authorship Contributions: "Concept: SC, MHY, ME. Design: SC, MHY. Data Collection or Processing: SC, MHY, ME, HY. Analysis or Interpretation: SC, MHY, ME. Literature Search: SC. Writing: SC."

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Financial Disclosure: Non

Research Article / Araştırma Makalesi

Immunohistochemical Investigation of P16 Expression in Curettage Biopsies

Endometrial Küretaj Olgularında p16 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi

¹Aslıhan Yurtkal, ¹Müjde Canday, ²Hatice Beşeren Havadar

¹Kafkas University, Department of Obstetrics and Gynecology, Kars, Türkiye

²Kafkas University, Department of Medical Pathology, Kars, Türkiye

Abstract: Our study aims to investigate the immunohistochemical expression of the P16 molecule, which is involved in the cell cycle and plays a role in developing endometrial cancer in normal epithelium, endometrial polyp, and precursor lesions. A total of 68 patients underwent endometrial sampling for various reasons at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kafkas University, between 2020 and 2021 were included in the study. The selected cases were categorized into four groups: proliferative endometrium, endometrial hyperplasia without atypia, atypical hyperplasia / endometrioid intraepithelial neoplasia (AH / EIN) and endometrial polyp. There were no cases with a diagnosis of endometrial tumors in our study. All patients' pathology samples were re-evaluated, and P16 immunohistochemistry was applied to tissue samples. Among patients diagnosed with atypical endometrial hyperplasia, 72.7% exhibited moderate P16 protein expression, 18.2% had low expression, and 9.1% had high protein expression. The number of patients diagnosed with AH / EIN had a very low frequency in the study population. Among patients diagnosed with endometrial polyps, 50.0% showed moderate P16 protein expression, 20.0% exhibited low protein expression, and 30.0% had high protein expression. High P16 expression has been reported to be significantly associated with endometrial cancer in the literature. P16 expression is significant in precancerous lesions and stages of cancer development. Larger-scale studies with more cases are needed in this regard.

Keywords: Expression, Endometrial biopsies, Endometrial cancer, Endometrial hyperplasia, Endometrial polyp, P16

Özet: Çalışmamız, hücre döngüsünde yer alan ve endometrium kanseri gelişiminde rol oynayan P16 molekülünün normal epitel, endometrial polip ve prekürsör lezyonlardaki immünohistokimyasal ekspresyonunu araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmaya 2020-2021 yılları arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çeşitli nedenlerle endometriyal örnekleme yapılan 68 hasta dahil edildi. Seçilen vakalar dört gruba ayrıldı: proliferatif endometriyum, atipisiz endometrial hiperplazi, atipik endometrial hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplazi ve endometrial polip. Çalışmamızda endometrial tümör tanısı alan olguya rastlanmadı. Tüm hastaların patoloji örnekleri yeniden değerlendirildi ve doku örneklerine P16 immünohistokimyası uygulandı. Atipik endometriyal hiperplazi tanısı alan hastaların %72,7'sinde orta derecede P16 protein ekspresyonu, %18,2'sinde düşük ekspresyon ve %9,1'inde yüksek protein ekspresyonu gösterdi. Atipik endometrial hiperplazi tanısı alan hasta sayısı çalışma popülasyonunda çok düşük bir sıklığa sahipti. Endometriyal polip tanısı alan hastaların %50,0'ı orta derecede P16 protein ekspresyonu gösterdi, %20,0'ı düşük protein ekspresyonu gösterdi ve %30,0'ı yüksek protein ekspresyonu gösterdi. Literatürde yüksek P16 ekspresyonunun endometrium kanseri ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmektedir. P16 ekspresyonu kanser öncesi lezyonlarda ve kanser gelişiminin aşamalarında önemlidir. Bu konuda daha büyük ölçekli, daha fazla olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum kanseri, Ekspresyon, Endometriyal örnekleme, Endometriyal hiperplazi, Endometriyal polip, P16

ORCID ID of the authors: AY. [0000-0001-6173-3994](https://orcid.org/0000-0001-6173-3994), MC. [0000-0002-0164-2764](https://orcid.org/0000-0002-0164-2764), HB. [0000-0002-4780-540X](https://orcid.org/0000-0002-4780-540X)

Received 06.08.2024

Accepted 02.09.2024

Online published 03.09.2024

Correspondence: Aslıhan YURTKAL– Kafkas University, Department of Obstetrics and Gynecology, Kars, Türkiye
e-mail: aslihan_md@yahoo.com

1. Introduction

P16 is the most commonly used immunohistochemical marker in gynecopathology cases (1). HPV-related, high-risk precancerous lesions show strong immunoreactivity. This immunoreactivity can routinely distinguish benign and malignant lesions (2). P16 is now routinely used as a differential marker in sensitive cases such as endometrial intraepithelial carcinoma and serous adenocarcinoma (3). There are very few studies on the immunoreactivity of p16 in epithelial cells (4, 5). P16 is encoded by the INK4a/ARF locus, a gene located on chromosome 9p21(6). P16 is an important marker due to its high expression in pre-tumor lesions (7). P16 expression in tumor cells occurs by two different mechanisms (8). The first of these begins with an abnormality in the Rb pathway. According to the first mechanism, P16 blocks Rb phosphorylation by inhibiting CDK4/6 (9). In this case, P16 loses its function and allows it to proliferate uncontrollably (10). Another situation, according to the first mechanism, is this: P16 is sometimes expressed at high levels in some malignant tumors unrelated to HPV (11). In this second mechanism, HPV oncogene E7 inactivates Rb, causing uncontrolled release and increased expression of P16 (12). The second mechanism occurs through oncogene-induced aging (13). P16 initiates cellular senescence by arresting the cell cycle to respond to oncogenes (14). This mechanism is also observed in certain benign tumors, such as neurofibromas and schwannomas. Tumors with this mechanism overexpress P16, inhibiting acidic β -galactosidase activity, cell cycle, and BRAF mutation (15). Immunohistochemical analysis reveals intense P16 expression in benign tumors, contrasting with its negative expression in malignant ones. This situation indicates P16's role in safeguarding tumor cells against malignant transformation through proliferation control. Our study aims to investigate the immunohistochemical expression of the P16 molecule, which is involved in the cell cycle and plays a role in developing endometrial cancer.

2. Materials and Method

Our study received ethical approval from the Faculty of Medicine Ethics Committee, Kafkas University, on November 23, 2021, with reference number 80576354-050-99/231.

Study Design and Inclusion Criteria: The study included 68 patients who underwent endometrial sampling for various reasons at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kafkas University, between 2020 and 2021. Due to its retrospective nature, patients with incomplete records and problematic preparations were excluded from the study.

2.1. Tissue specimens

The patients were divided into four groups based on the pathology diagnosis: proliferative endometrium, endometrial hyperplasia without atypia, atypical endometrial hyperplasia, and endometrial polyp. Of these, 20 were diagnosed with proliferative endometrium, 33 with hyperplasia without atypia, 2 with atypical endometrial hyperplasia, and 13 with endometrial polyps. There were no cases diagnosed with endometrial tumors.

2.2. Histopathological examination

The curetted or resected specimens were fixed in 10% neutral-buffered formalin and embedded in paraffin blocks. From each formalin-fixed, paraffin-embedded block, 4- μ m sections were cut and stained with hematoxylin and eosin.

2.3. Immunohistochemical Method

p16INK4a Monoclonal Antibody (1E12E10) Thermo branded antibody was used. The antibody is ready for use. Dyeing was done manually. The painting method is as follows. Sections were taken from paraffin blocks on a 3-4 micron thick adhesive slide. Sections were kept in an oven at 56 degrees overnight. The next day, the sections were kept in three separate xylenes for 5 minutes. Then, they were kept in graded alcohols for 5 minutes and washed in distilled water for 1 minute. They were boiled in 10% citrate buffer

(Sigma-Aldrich, USA, Ph6.0) solution for 10 minutes. The vessel's lid containing the boiled slides was opened and kept at room temperature for 20 minutes. The sections were rinsed with distilled water and kept in 10% hydrogen peroxide solution for 10 minutes, then washed again in distilled water and kept in a W block (ThermoScientific, USA) for 5 minutes. At the end of the period, the primary antibodies (ready for use) were dropped by shaking the W block on the sections without washing. Antibodies were incubated for 60 minutes. After incubation, washing was done in distilled water for 10 minutes. Then, it was passed to the secondary antibody stage and kept in biotin (ThermoScientific, USA) solution for 20 minutes, washed in distilled water for 5 minutes, and kept in streptavidin (ThermoScientific, USA) solution for 20 minutes. After washing in distilled water for 5 minutes, it was incubated in DAB chromogen (ThermoScientific, USA) for 7 minutes and washed. Finally, after 5 minutes of staining in Mayer's hematoxylin (Bio-Optica, Italy), it was passed through alcohol and xylene and closed with a mount.

2.4. Immunohistochemical Evaluation

Nuclear and cytoplasmic staining was considered positive in the immunohistochemical evaluation of pathological sections for p16 (INK4a). Cases without staining were considered negative.

Cases with immunoreactivity below 10% were classified as 1(+), indicating low staining. Those with less than 25% immunoreactivity were categorized as 2(+), representing moderate staining. Cases with less than 50% immunoreactivity were deemed 3(+), indicating a high degree of staining.

2.5. Statistical analysis

The data obtained was transferred to IBM SPSS 26.0 software to create a dataset. Data distributions were examined using the Kolmogorov-Smirnov normality test. Independent variables were evaluated using the Mann-Kruskal Wallis test. Frequency distributions were evaluated with the Chi-Square goodness-of-fit test, and Pearson's Chi-Square test was used for comparisons in multi-dimensional tables. A p-value of <0.05 was considered significant in all statistical analyses.

3. Results

3.1. Statistical Results

When the frequency distribution of the ages of the 65 patients included in the study was examined, it was observed that the data were slightly skewed to the right. Still, it exhibited a normal distribution (p<0.05) (Figure 1.).

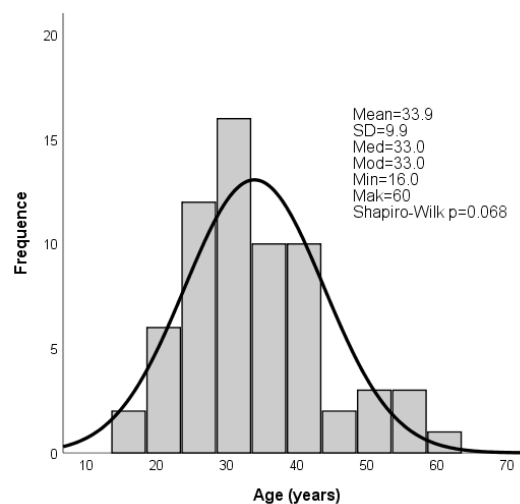


Figure 1. Frequency of age distribution among patients.

When the frequency distributions of the patients included in the study were examined according to the parameters of P16 immunohistochemical staining and pathological diagnosis, it was determined that the frequency distributions of both parameters showed statistical differences. Among the sampled patients, 50.8% were classified as having endometrial hyperplasia without atypia, while only 3.1% were diagnosed with AH / EIN. Regarding P16 immunohistochemical staining, it was found that the majority of patients, 46.2%, exhibited moderate P16 staining, 10.8% had high P16

staining, and 21.5% showed no expression of the P16 protein.

The statistical analysis showed that the age distribution of the patients included in the study did not adhere to a normal distribution when evaluated according to P16 immunohistochemical staining and pathological diagnosis groups ($p < 0.05$). Therefore, the ages of the patients included in the study were assessed, taking into account P16 immunohistochemical staining and pathological diagnosis groups, using the Kruskal Wallis test (Table 1).

Table 1. Comparative Analysis of Age Distribution by Pathological Diagnoses and p16 Immunohistochemical Staining Intensity.

		Age				
		Mean±SD	Min	Med	Max	P
Pathological Diagnosis	Proliferative endometrium	30.5±10.8	18.0	29.0	50.0	0.160**
	Endometrial Hyperplasia without Atypia	35.8±10.2	21.0	33.0	60.0	
	AH / EIN	41.5±0.7	41.0	41.5	42.0	
	Endometrial Polyp	33.0±5.6	26.0	32.5	42.0	
P16 Immunohistochemical Staining	Absent	29.7±10.6	18.0	29.0	50.0	0.267**
	Low	38.0±12.7	19.0	36.0	60.0	
	Intermediate	34.4±8.2	21.0	33.0	57.0	
	High	32.3±6.9	24.0	33.0	42.0	

**Kruskal Wallis

When the ages of the patients included in the study were examined based on the parameters of P16 immunohistochemical staining and pathological diagnosis, there was no statistically significant difference in age distributions (Table 1).

When the frequency distributions of patients included in the study were examined using a multidimensional table based on the parameters of P16 immunohistochemical staining and pathological diagnosis, a statistically significant difference was found at the $p=0.000$ level (Table 2).

Table 2. Variation in p16 Immunohistochemical Staining Across Diverse Pathological Diagnoses.

		P16 Immunohistochemical Staining ($n\%_{total}$)				P
		Absent	Low	Intermediate	High	
Pathological Diagnosis	Proliferative Endometrium	14% (70.0)	6% (30.0)	0% (0.0)	0% (0.0)	0.000***
	Endometrial Hyperplasia without Atypia	0% (0.0)	6% (18.2)	24% (72.7)	3% (9.1)	
	AH / EIN	0% (0.0)	0 (0.0)	1% (50.0)	1% (50.0)	
	Endometrial Polyp	0% (0.0)	2% (20.0)	5% (50.0)	3% (30.0)	

***Pearson Chi-Square

Notably, among patients classified as having proliferative endometrium, 70.0% showed no expression of the P16 protein, while 30% exhibited low expression. In contrast, among patients diagnosed with endometrial hyperplasia without atypia, 72.7% had moderate P16 protein expression, 18.2% had low expression, and 9.1% had high expression. It was observed that the number of patients diagnosed with AH / EIN was very low in the sample population. Among patients diagnosed with endometrial polyps, 50.0% exhibited moderate P16 protein expression, 20.0% had low expression, and 30.0% had high expression.

3.2. Histopathological and Immunohistochemical Findings

Histopathologically, the proliferative endometrium appears focally situated and irregularly shaped, with enlarged glands interspersed among normal endometrial glands. The gland-to-stroma ratio is generally between 1:1 and 2:1 (Figure II/A). Immunohistochemical staining with P16 revealed no immunoreactivity in endometrial stromal cells. The endometrial glandular epithelial cells exhibited variable and irregular immunoreactivity (Figure II/B-C-D).

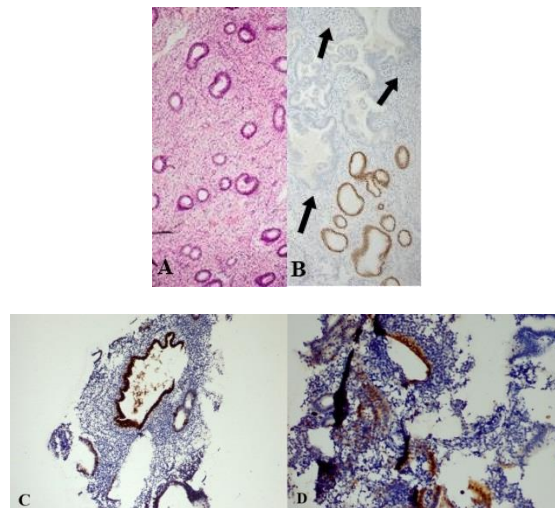


Figure 2. A: Proliferative endometrium. B: Areas indicated by the black arrow show no p16 immunoreactivity in endometrial stromal cells. Brown areas that are immunoreactive exhibit positive glandular staining. C and D: While there is no immunoreactivity in stromal cells, glandular cells exhibit varying degrees of immunoreactivity.

When examining the histopathological characteristics of endometrial polyps, they contain areas of simple and complex hyperplasia within a dense fibrous stroma. The endometrial glands are dilated and lined by a single layer of cells, typically covered with flattened epithelium, and lack mitotic activity (Figure III/ A-B). P16 immunoreactivities show weak to moderate immunoreactivity in stromal and glandular components (Figure III/ C-D-E-F-G-H). The histopathological findings of endometrial hyperplasia without atypia include cystic, expanded glands with occasional branching embedded within a cell-rich stroma. The lining cells are pseudostratified and columnar,

with no cytological atypia and variable mitotic activity. Unlike proliferative endometrium, the stromal cells are denser, and clusters of glands exceeding the stromal volume are observed in endometrial epithelial cells, cytologically different from normal cells (Figure IV/ A). P16 immunoreactivity shows irregular, varying, weak to moderate reactions in stromal and glandular cells (Figure IV/ B, C). In the histopathology of AH/EIN, there is an increased number of back-to-back glands that contain irregular branching with cellular atypia. The stroma is reduced due to crowded glands.

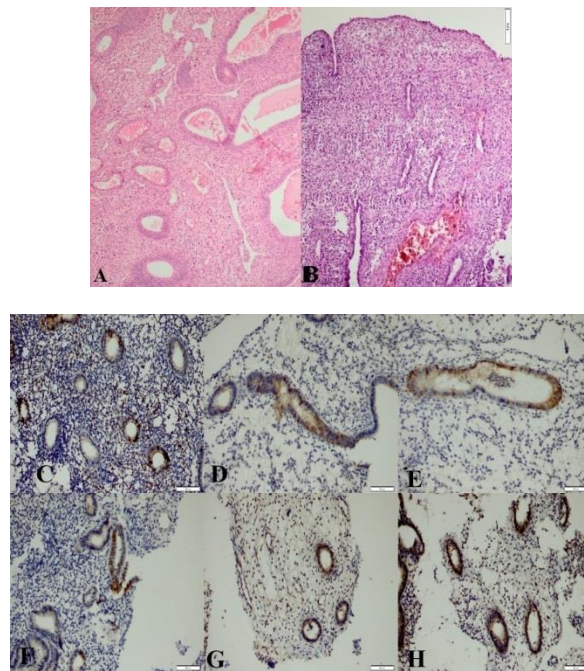


Figure 3. A, B: Endometrial polyps are characterized by their thick-walled vessels and the presence of complex hyperplastic areas. C, D, E, F, G, H: p16 immunoreactivity in various cases of endometrial polyps.

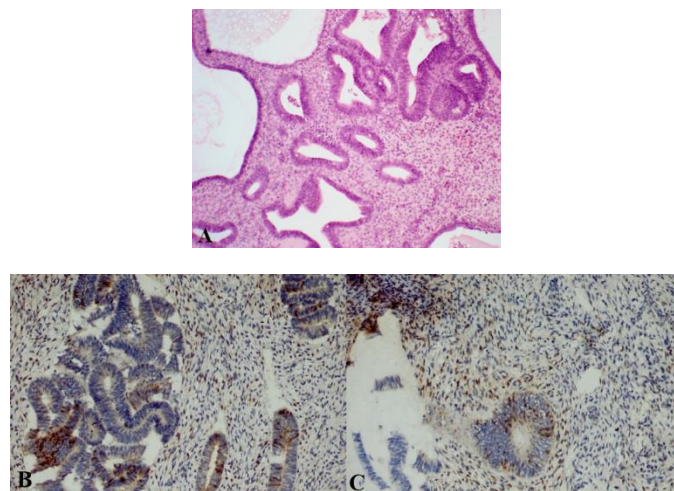


Figure 4 A: Atypical endometrial hyperplasias are characterized by a cell-rich stroma. Clusters of glands exceed the stromal volume in the glandular space, without cytological atypia. B, C: In atypical endometrial hyperplasias, stromal P16 immunoreactivity ranges from weak to moderate staining in glandular stromal areas, similar to what is observed in endometrial polyps.

Cellular atypia is classified as mild, moderate, and severe (Figure V/ A, B). P16 immunoreactivity showed intense expression, particularly in glandular areas (Figure V/ C, D, E, F).

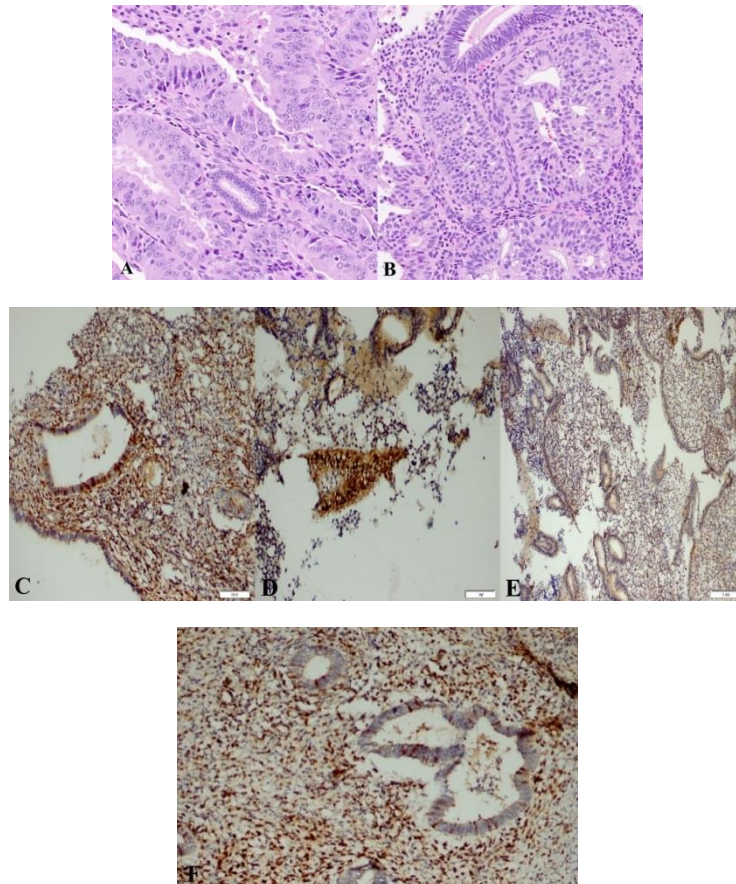


Figure 5. A, B: In AH/EIN, there is an increased number of glands arranged in a back-to-back configuration. Cellular atypia is also present. C, D, E, F: P16 expression shows intense immunoreactivity.

4. Discussion

Endometrial cancer is the most commonly diagnosed cancer of the female genital system in developed countries (16). Endometrial hyperplasias develop due to prolonged exposure of the endometrium to unopposed estrogen (17). Endometrial hyperplasia can progress to endometrial cancer if left untreated (18). Numerous physiological mechanisms have been identified transforming from endometrial hyperplasia to a malignant phenotype (19).

P16 is one of the most commonly used markers in gynecopathology cases, especially in cervical biopsies, displaying cytoplasmic immunoreactivity in HPV-associated lesions (20). Recent studies have utilized the P16

marker as a sensitive and distinctive indicator for endometrial serous adenocarcinoma and endometrial intraepithelial carcinoma (21). While numerous studies have been conducted on the cervix, more research is needed on the endometrium (22). P16 is known to be one of the tumor suppressor proteins with antiproliferative effects in tumor development. Studies have reported increased P16 expression with aging, oxidative stress, and DNA damage (23). In the literature on endometrial cancer, increased expressions of P16 have been reported (24).

Research has shown that P16 expression is rarely observed in normal endometrial stromal and glandular cells. However, the intensity of

staining varies in simple atypical and endometrial polyps. Reviewing the literature regarding the risk of malignancy in endometrial polyps, the rates of endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia vary among studies (25). A significant reason for this variation may be the inability to standardize the diagnostic methods used for endometrial polyps and the inclusion of patients who were incidentally diagnosed with endometrial polyps through endometrial curettage, along with patients who strongly suggested endometrial polyps in preoperative evaluation (26). Although endometrial polyps are considered benign stromal neoplasms, data supporting this hypothesis are limited (27). Some studies have mentioned a clonal 6p21 gene in polyps limited to the endometrial mesenchymal component (13, 28). Moreover, amplification of the HMGIC gene has been found in endometrial polyps, and nuclear HMGIC gene expression has been identified in stromal cells of endometrial polyps. The HMGIC gene is known to be expressed benignly and is rarely found in mesenchymal and malignant tumors (29).

In our study, patients diagnosed with endometrial polyps exhibited varying levels of P16 protein expression, with 50.0% showing moderate expression, 20.0% displaying low expression, and 30.0% having high expression. The mechanism and significance of P16 expression in non-neoplastic gynecological lesions still require a comprehensive understanding, and it remains uncertain whether stromal proliferation is clonal in endometrial polyps. The mechanism and significance of P16 expression in non-neoplastic gynecological lesions have yet to be fully understood (30).

In the study conducted by Onat and colleagues (31), the subjects were categorized into the following groups based on their endometrial conditions: atrophic endometrium, endometritis, proliferative endometrium, secretory endometrium, decidualization, endometrium with irregular proliferation, endometrial polyp, endometrial hyperplasia, and endometrial adenocarcinoma. Subsequently, the patients were classified according to their age groups: <40 years as Group 1, 40-54 years as Group 2, and >54

years as Group 3. In the study that included 2023 patients, the mean age of the participants was 47.1 ± 10.0 . The results for irregular proliferative endometrium, proliferative endometrium, secretory endometrium, decidualization, insufficient material, and endometrial hyperplasia without atypia showed significant differences across age groups. Their findings show that atypical results can also be observed in patients under 40. Our study found no significant difference due to the small number of cases. However, hyperplasia was also observed in patients in the younger age group. Patients diagnosed with endometrial hyperplasia without atypia showed varying P16 protein expression (32). The number of patients diagnosed with atypical endometrial hyperplasia was very low in the sample population.

In their study, Yoon and colleagues observed weak to moderate P16 expression in precancerous lesions and intense P16 expression in cases of AH/EIN and endometrial cancer (33). Similarly, Matson and colleagues observed intense P16 immunoreactivity in 63 cases of serous endometrial carcinoma and found moderate to intense expression varying in AH/EIN cases (34). Stewart and colleagues, in their study, examined P16 immunoreactivity in endometrial stromal cell expression. They found intense P16 expression in stromal cells in 32 cases of endometrial polyps (35). Our study also found results that support these three studies. P16 expression increases from normal endometrium to hyperplasia. While 3(+) positive staining was never observed in the proliferative endometrium group, it was predominantly seen in the AH/EIN group. Additionally, weak to moderate stromal and glandular stainings were observed in endometrial polyps and endometrial hyperplasia without atypia.

As the incidence of endometrial cancer increases, early diagnosis becomes crucial for effective treatment (36). Therefore, various factors that play a role in carcinogenesis are being investigated. Some endometrial hyperplasias are known to be precursors of endometrial cancer. In our study, P16 immunohistochemical expression was absent in normal endometrium, higher in atypical

endometrial hyperplasias than endometrial hyperplasia without atypia ones, and increased in endometrial polyps.

5. Conclusion

In conclusion, our study conclusively demonstrates that P16 expression shows a progressive increase from normal endometrium, through endometrial hyperplasia without atypia, to atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia (AH/EIN). While endometrial polyps are generally benign, their occasional association with cancer risks, especially in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding, underscores the need for vigilance.

Although endometrial hyperplasias are more commonly linked to precancerous states, the potential malignancy risk in endometrial polyps should not be disregarded. Effectively

managing these conditions necessitates a personalized approach, considering age, menopausal status, symptoms, and other clinical risk indicators.

Notably, stromal P16 expression, while not conclusively indicative of a precancerous condition, can serve as a critical marker in distinguishing endometrial polyps. This marker merits thorough consideration in the overall assessment of cancer risk. Moreover, P16-induced cellular senescence in various benign mesenchymal neoplasms suggests that P16 staining in biopsy and curettage tissues could be a valuable diagnostic tool.

Our findings highlight the importance of P16 as a biomarker in the clinical evaluation of endometrial pathologies and advocate for its integration into routine diagnostic protocols to enhance the accuracy of cancer risk assessments in women with endometrial disorders.

REFERENCES

1. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol.* 2000;13(3):309-27.
2. Allison KH, Reed SD, Voigt LF, Jordan CD, Newton KM, Garcia RL. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol.* 2008;32(5):691-8.
3. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(8):1057-62.
4. Beşeren H, Yurtkal A, Canday M. The Relationship of Endometrial hyperplasia and Endometrial Polyps with P16 Stromal Expression: Review. *Caucasian Journal of Science.* 2022;9(2):168-74.
5. O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2006;13(1):8-15.
6. Sharpless NE. INK4a/ARF: a multifunctional tumor suppressor locus. *Mutat Res.* 2005;576(1-2):22-38.
7. Keating JT, Cviko A, Riethdorf S, Riethdorf L, Quade BJ, Sun D, et al. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(7):884-91.
8. Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(11):1389-99.
9. Chiesa-Vottero AG, Malpica A, Deavers MT, Broaddus R, Nuovo GJ, Silva EG. Immunohistochemical overexpression of p16 and p53 in uterine serous carcinoma and ovarian high-grade serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(3):328-33.
10. Yemelyanova A, Ji H, Shih Ie M, Wang TL, Wu LS, Ronnett BM. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(10):1504-14.
11. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010;116(1):131-9.
12. Gannon BR, Manduch M, Childs TJ. Differential immunoreactivity of p16 in leiomyosarcomas and leiomyoma variants. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(1):68-73.
13. Carlson JW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change. *Histopathology.* 2008;53(3):325-32.

14. Marotti JD, Glatz K, Parkash V, Hecht JL. International Internet-based assessment of observer variability for diagnostically challenging endometrial biopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(4):464-70.
15. Romagosa C, Simonetti S, Lopez-Vicente L, Mazo A, Lleonart ME, Castellvi J, et al. p16(Ink4a) overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene*. 2011;30(18):2087-97.
16. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):88.
17. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Boss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):407-21.
18. Gallos ID. Risk of relapse of endometrial hyperplasia is high and long-term treatment and follow up are recommended. *BJOG*. 2016;123(9):1520.
19. McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol*. 2006;59(8):801-12.
20. Liu Y, Alqatari M, Sultan K, Ye F, Gao D, Sigel K, et al. Using p16 immunohistochemistry to classify morphologic cervical intraepithelial neoplasia 2: correlation of ambiguous staining patterns with HPV subtypes and clinical outcome. *Hum Pathol*. 2017;66:144-51.
21. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S40-S63.
22. Negri G, Vittadello F, Romano F, Kasal A, Rivasi F, Girlando S, et al. p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch*. 2004;445(6):616-20.
23. Safwan-Zaiter H, Wagner N, Wagner KD. P16INK4A-More Than a Senescence Marker. *Life (Basel)*. 2022;12(9).
24. Cherniack AD, Shen H, Walter V, Stewart C, Murray BA, Bowlby R, et al. Integrated Molecular Characterization of Uterine Carcinosarcoma. *Cancer Cell*. 2017;31(3):411-23.
25. Uglietti A, Buggio L, Farella M, Chiaffarino F, Dridi D, Vercellini P, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:48-56.
26. Gunduz R, Agacayak E, Okutucu G, Alabalik U, Evsen MS. Evaluation of definitive histopathological results of patients diagnosed with endometrial polyps: a tertiary care center experience. *Afr Health Sci*. 2022;22(1):125-32.
27. Murphy N, Heffron CC, King B, Ganuguapati UG, Ring M, McGuinness E, et al. p16INK4A positivity in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem. *Virchows Arch*. 2004;445(6):610-5.
28. Kuhn E, Ayhan A, Bahadırli-Talbott A, Zhao C, Shih Ie M. Molecular characterization of undifferentiated carcinoma associated with endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(5):660-5.
29. Dal Cin P, Wanschura S, Kazmierczak B, Tallini G, Dei Tos A, Bullerdiel J, et al. Amplification and expression of the HMGIC gene in a benign endometrial polyp. *Genes Chromosomes Cancer*. 1998;22(2):95-9.
30. Chen W, Husain A, Nelson GS, Rambau PF, Liu S, Lee CH, et al. Immunohistochemical Profiling of Endometrial Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36(2):128-39.
31. Onat T, Demir ÇM, Şahin S, Aytakin B, Başer E, Aydoğan KD, et al. The Evaluation of Endometrial Biopsy Histopathological Results According to Age Groups. *Bozok Tıp Dergisi*. 2021;11(1):98-103.
32. Matrai CE, Pirog EC, Ellenson LH. Despite Diagnostic Morphology, Many Mixed Endometrial Carcinomas Show Unexpected Immunohistochemical Staining Patterns. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(5):405-13.
33. Yoon G, Koh CW, Yoon N, Kim JY, Kim HS. Stromal p16 expression is significantly increased in endometrial carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(3):4826-36.
34. Matson DR, Accola MA, Henderson L, Shao X, Frater-Rubsam L, Horner VL, et al. A "Null" Pattern of p16 Immunostaining in Endometrial Serous Carcinoma: An Under-recognized and Important Aberrant Staining Pattern. *Int J Gynecol Pathol*. 2022;41(4):378-88.
35. Stewart CJ, Bharat C, Crook M. p16 immunoreactivity in endometrial stromal cells: stromal p16 expression characterises but is not specific for endometrial polyps. *Pathology*. 2015;47(2):112-7.
36. Baker-Rand H, Kitson SJ. Recent Advances in Endometrial Cancer Prevention, Early Diagnosis and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2024;16(5).

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was received ethical approval from the Faculty of Medicine Ethics Committee, Kafkas University, with reference number 10, on November 23, 2021.

Informed Consent: The authors declared they get consent from the patients.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no competing interests.

Authorship Contributions: AY and HB raised the presented idea, designed the study, and collected the data. AY, MC and HB participated in data analysis interpretation results and revised the manuscript. All authors contributed to the writing of the paper and have read and approved the final manuscript.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Acknowledgment: We would like to express our gratitude to Dr. Yalçın Polat for supervising the evaluation of pathological data and to Barış Yıldız for his contributions to the statistical analysis of the data in our study.

Research Article / Araştırma Makalesi

Ogilvie Syndrome in Patients Under Debrines After Earthquake
Deprem Sonrasında Enkaz Altında Kalan Hastalarda Gelişen Ogilvie Sendromu

¹Güven Erdoğan, ¹Güvenç Diner, ¹Samed Sayar, ¹Sinan Aslan, ²Sezgin Sevim

¹Mersin City Education and Research Hospital, Department of General Surgery, Mersin, Türkiye
²Mersin City Education and Research Hospital, Department of Radiology, Mersin, Türkiye

Abstract: Ogilvie syndrome is a rare disease defined as pseudo-obstruction of the colon without anorganic cause and can cause ischemia and perforation in the colon if left untreated. In this study, the diagnosis, treatment, and follow-up results of patients diagnosed with Ogilvie syndrome who were rescued from under the rubble and referred to our hospital after the earthquake in Kahramanmaraş, the epicenter of which occurred on February 6, 2023, were evaluated. A total of 23 patients referred to our hospital from the earthquake area and diagnosed with Ogilvie syndrome during their follow-up were retrospectively examined. The patient's age, gender, diagnostic method, complete blood count at diagnosis, liver function tests, kidney function tests, electrolyte levels, concurrent additional pathologies, follow-up process, and treatments were examined. Of the 21 of 23 patients diagnosed with Ogilvie syndrome, were treated conservatively, and 2 were operated on. Of the 23 patients, 12 (52.17%) were male and 11 (47.83%) were female. When the patients were diagnosed, the average leukocyte count was 14.11 ± 5.41 , above the normal value. The average ionized calcium value was determined as 0.95 ± 0.14 mmol/L and was below the normal value. In addition to fractures that may develop in multi-trauma disasters such as earthquakes, immobility under debris and exposure to hypothermia facilitate the development of Ogilvie syndrome. The success rate of conservative treatment is high with early diagnosis.

Keywords: Colon pseudoobstruction, Earthquake, Ogilvie syndrome, Surgery,

Özet: Ogilvie sendromu organik bir neden olmaksızın kolonun psödoobstrüksiyonu olarak tanımlanan nadir görülen ve tedavi edilmediğinde kolonda iskemi ve perforasyona neden olabilen bir hastalıktır. Bu çalışmada 6 Şubat 2023 tarihinde meydana gelen Kahramanmaraş merkez üssü olan deprem sonrası enkaz altından kurtarılıp hastanemize sevk edilen ve Ogilvie sendromu tanısı konulan hastaların tanı, tedavi ve takip sonuçları değerlendirildi. Deprem bölgesinden Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesine sevk edilen ve takiplerinde Ogilvie sendromu tanısı konulan 23 hasta retropektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yöntemi, tanı sırasında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, eş zamanlı ek patolojiler, takip süreci ve tedavileri incelendi. Ogilvie sendromu tanısı konulan 23 hastanın 21 tanesi konservatif olarak tedavi edildi. 2 hasta opere edildi. 23 hastanın 12 (%52,17)'si erkek, 11 (%47,83)'i kadındı. Hastaların tanı konulduğunda lökosit ortalaması $14,11 \pm 5,41$ olup normal değer üstünde idi. İyonize kalsiyum değeri ortalaması $0,95 \pm 0,14$ mmol/L olarak tespit edildi ve normal değer altındaydı. Deprem gibi multitraumaya sebep olacak felaketlerde gelişecek fraktürler yanında enkaz altında immobil kalması ve hipotermi maruziyeti Ogilvie sendromu gelişimini kolaylaştırmaktadır. Erken tanı ile konservatif tedavi başarı oranı yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Kolon psödoobstrüksiyonu, Deprem, Ogilvie Sendromu

ORCID ID of the authors: GE. [0000-0002-9557-7675](https://orcid.org/0000-0002-9557-7675), GD. [0000-0002-7732-4092](https://orcid.org/0000-0002-7732-4092), SS. [0000-0001-7331-3890](https://orcid.org/0000-0001-7331-3890), SA. [0000-0001-5794-1547](https://orcid.org/0000-0001-5794-1547), SS. [0000-0001-8975-5669](https://orcid.org/0000-0001-8975-5669)

Received 06.05.2024

Accepted 13.08.2024

Online published 02.09.2024

Correspondence: Güven ERDOĞRUL– Mersin City Education and Research Hospital, Department of General Surgery, Mersin, Türkiye
e-mail: ceraherdogrul@gmail.com

1. Introduction

Ogilvie syndrome, known as pseudoobstruction of the colon, is an excessive dilatation of the colon without an organic cause. Autonomic nervous system dysfunction is blamed for its pathogenesis. Although its etiology is not known exactly, anticholinergic drugs, diabetes mellitus, metabolic disorders, respiratory failure, hyperparathyroidism, Parkinson's disease, orthopedic surgery, blunt abdominal trauma, decreased intestinal motility after surgery, and immobilization can be counted among the causes (1). Diagnosis is based on clinical findings and radiology. Tomography and direct radiography are used in radiologic diagnosis (2). Ogilvie syndrome has dilated loops of large bowel with normal-appearing small bowel(3). Early diagnosis and treatment are essential to reduce life-threatening complications such as colonic ischemia and perforation and to improve outcomes (4).

The treatment of the disease is primarily a conservative approach and, if possible, colonoscopic decompression. Surgical intervention is performed in patients who have signs of peritoneal irritation and do not benefit from colonic decompression (5,6,7).

We found that Ogilvie syndrome developed during the follow-up of some patients who were trapped under the rubble during the earthquake, whose epicenter was in Kahramanmaraş, Turkey. We aimed to report the diagnosis, treatment, and follow-up process of these rescued individuals and then referred to our hospital.

2. Materials and Method

Approval from the institutional review board was obtained for this study. After the earthquake, whose epicenter was in Kahramanmaraş, Turkey, on February 6, 2023, earthquake victims were referred to our hospital from the earthquake area. Patients who were trapped under the rubble were rescued and were referred to our hospital. Patients diagnosed with Ogilvie syndrome radiologically and clinically were evaluated retrospectively. Ogilvie syndrome is defined as marked colonic distension without

mechanical obstruction and is diagnosed based on clinical and radiological findings. In Ogilvie's syndrome, the colon is the main affected part and the small intestine is not affected much.

The patients' data were examined from their computer records and epicrisis. Patients whose data could not be accessed, who were under 18 years of age, who had other pathologies causing mechanical intestinal obstruction, and who had previously undergone abdominal surgery were excluded from the study. 23 patients who met the criteria and were diagnosed with Ogilvie syndrome were identified.

The patients were evaluated in terms of age, gender, diagnostic method, leukocyte, creatine, potassium, chloride, and ionized calcium values at diagnosis, concurrent additional pathologies, follow-up process, and treatments. However, the duration of the patient's stay under the rubble could not be obtained.

Statistical Analysis

Study findings were evaluated using SPSS(Statistical Package for Social Sciences) v. 21.0 statistical software. Descriptive statistical methods, such as mean, standard deviation and percentage, were used to evaluate data.

3. Results

A total of 23 patients who met the criteria were examined retrospectively. Of the patients, 12 (52.17%) were male and 11 (47.83%) were female. The mean age was 46.78 ± 19.17 years. Radiological diagnosis was performed by computerized tomography (Figure 1) in 18 patients and by direct radiography (Figure 2) in 5 patients. The patients' blood values (leukocyte, creatine, potassium, chloride, ionized calcium) were evaluated at the time of diagnosis.

When the patients were diagnosed, the average leukocyte count was $14.11 \pm 5.41 / \text{mm}^3$, above the normal value. The average ionized calcium value was determined as 0.95

± 0.14 mmol/L and was below the normal value.

All patients had fractures that prevented their mobilization. The patients were diagnosed on average 6 ± 4.77 days after the earthquake. The complaints of 21 patients were resolved with medical treatment, and two patients were operated on (Table 1). All patients had complaints of constipation and abdominal distension, and six patients had complaints of nausea and vomiting. In the conservative treatment of the patients, liquid electrolyte therapy was arranged, oral intake was stopped in vomiting patients, a nasogastric tube was inserted, enema and rectal tube were applied when necessary, and the procedures were repeated until the patient's distension subsided and spontaneous gas and stool discharge occurred.

Dilated colon and free air in the abdomen were observed in the tomography findings of the first patient who was operated. There were signs of acute abdomen in the examination findings. He was operated on with the preliminary diagnosis of perforation. Still, no perforated area was observed, the colon was extremely dilated, no mechanical obstruction was observed, and it was thought that there was intra-abdominal air secondary to thoracic trauma. The patient's colon was decompressed. A perioperative diagnosis of Ogilvie syndrome was made. This patient's complaints regressed during follow-up, but the patient died due to compartment syndrome and additional traumatic pathologies. The other patient was operated on because his complaints did not subside despite conservative treatment. Colonoscopic decompression was not performed because the cecum diameter of this patient was 13 cm (Figure 3). Colotomy evacuated the intestine in this patient, but no ostomy or resection was performed (Figure 4). The patient's complaints were resolved during follow-up, and no additional surgical procedure was required.

3. Discussion

The severe form of ileus, also known as Ogilvie syndrome, can develop in hospitalized patients and is associated with a wide variety of medical and surgical conditions. Long-term

bed rest, high doses of narcotic drugs, sepsis, surgery, hypokalemia, and other electrolyte and metabolic imbalances are associated with the development of Ogilvie syndrome (8).

All of the patients we included in our study were rescued from under the rubble, and all of them had fractures that prevented immobilization and mobilization due to being under the rubble. Due to the winter season and weather conditions, the patients trapped under the rubble were exposed to the cold. It is known that hypothermia causes a slowdown in bowel movements (9). Hypothermia is inevitable in winter disasters and leads to a poor prognosis(10).

We believe that the combination of many factors, such as hypothermia, immobilization, orthopedic fractures, and surgical interventions, facilitates the development of Ogilvie syndrome. One study showed that acute colonic pseudo-obstruction may develop after trauma(11). Although many patients with similar pathologies were followed, Ogilvie syndrome developed in 23 patients. This shows that other individual mechanisms are also effective in developing Ogilvie syndrome. Since the duration of the patient's stay under the rubble is unknown, its effect on the development of the syndrome could not be investigated.

A study observed that ionized calcium levels were low in patients followed up with a diagnosis of Ogilvie syndrome (8). In our study, the patients' blood tests followed by the diagnosis of Ogilvie syndrome were evaluated, and it was determined that the ionized calcium level was low in most of them. It was thought that low calcium might lead to the development of this syndrome. It shows the importance of electrolyte monitoring and replacement in patients' follow-ups.

In our study, the average leukocyte value was above normal when the patients were diagnosed. In similar studies, leukocytosis was present during diagnosis (1). In Ogilvie syndrome, conservative treatment is primarily recommended. Many retrospective studies have evaluated the results of conservative

treatment, with effectiveness ranging from 35% to 96%. (12,13,14,15).

The patients we followed were treated with an enema and rectal tube. Colonoscopic decompression and Neostigmine were not applied to any patient. In our study, the success rate of conservative treatment was 91.3%. Although colonoscopic decompression and Neostigmine were not applied, the reason for such high success is the early diagnosis and early intervention due to close follow-up of the patients. In addition, we think this condition, which develops in all patients diagnosed with Ogilvie syndrome, responds to conservative treatments at a high rate since it is not due to a chronic cause but to pathologies secondary to a suddenly developing condition. In one study, patients were followed for up to 61 months. Conservative treatment was first given to patients diagnosed with Ogilvie syndrome, and an improvement was observed in the patients. Still, the syndrome relapsed during follow-up and at a high rate (58%), required surgical intervention (16). However, the patients we diagnosed do not have such a long follow-up period, so the long-term relapse status of the patients is unknown.

Colectomy and ostomy are recommended in cases resistant to conservative treatment (16, 17). However, only colonic decompression was performed on one of the two patients we operated. Although the complaints of the operated patient subsided, he died on the 5th postoperative day due to additional pathologies, so recurrence could not be evaluated. Our other operated patient underwent decompression only with colotomy. In order not to impose an extra

surgical burden on this patient due to additional pathologies, major surgery was not performed, and no recurrence was observed during follow-up. Treatment with colotomy is a procedure other than the recommended surgery, and we think it is effective because the patient has an acute condition, not a chronic disease. However, this method is applied only to one patient, and it is unsuitable for giving an idea about the treatment.

Study Limitation

The limitation of our study is that there is not enough information about the state of emergency due to the earthquake, the duration of being under the collapse, the transportation time and weather conditions.

4. Conclusion

Earthquakes are an inevitable disaster in countries like ours, located in earthquake zones. Earthquakes are an important cause of multi-trauma that affects the entire body. Many pathologies arise due to this. We found that one of them was Ogilvie syndrome. Trauma, being immobile under the collapse, and the ambient temperature under the collapse are factors that facilitate Ogilvie syndrome. In patients rescued from such disasters complain of abdominal swelling, pain, and vomiting, it should be kept in mind that Ogilvie syndrome may be present, and early intervention should be performed. With early diagnosis and intervention, complaints can be reversed with less invasive procedures and less need for surgical intervention.

REFERENCES

1. Yazar, F. M., Kanat, B. H., Emir, S., Bozan, M. B., Bilgiç, Y., Şahin, A., Erol, F., Özkan, Z., Gül, E., & Urfalıoğlu, A. (2016). An obstruction not to forget: Pseudo-obstruction (Ogilvie syndrome): Single center experience. *Indian journal of critical care medicine* : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 20(3), 164–168.
2. Khan, Z., Challand, C. P., & Lee, M. J. (2024). Management of acute colonic pseudoobstruction: opportunities to improve care?. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 10.1308/rcsann.2024.0017. Advance online publication.
3. Daniels, A. H., Ritterman, S. A., & Rubin, L. E. (2015). Paralytic ileus in the orthopaedic patient. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 23(6), 365–372.
4. Saunders1 MD, Kimmey MB. Systematic

- review: acute colonic pseudoobstruction. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov 15;22(10):917e25.
5. 5. Dorudi S, Berry AR, Ketlewell MG: Acute colonic pseudo-obstruction. *Br J Surg* 79(2):99- 103,1992.
 6. 6. Groff W: Colonoscopic decompression of cecum for Ogilvie's syndrome. *Dis Colon Rectum* 29:203-210,1986.
 7. 7. Sobrado, L. F., Foley, N. M., Lincango, E. P., Liska, D., Gorgun, E., Hull, T. L., Kessler, H., Valente, M. A., Steele, S. R., & Holubar, S. D. (2024). Acute colonic pseudo-obstruction: a retrospective review of the surgical outcomes. *Langenbeck's archives of surgery*, 409(1), 178.
 8. 8. Gebre-Giorgis, A. A., Roderique, E. J., Stewart, D., Feldman, M. J., & Pozez, A. L. (2013). Neostigmine to relieve a suspected colonic pseudo-obstruction in a burn patient: a casebased review of the literature. *Eplasty*, 13, e1.
 9. 9. Cheshire W. P., Jr (2016). Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 196, 91–104.
 10. 10. Sever, M. S., Katı, Y. A., & Özkaya, U. (2023). Destructive disasters, trauma, crush syndrome, and beyond. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*, 57(6), 305–314.
 11. 11. Johnny, C. S., Schlegel, R. N., Balachandran, M., Casey, L., Mathew, J., Carne, P., Varma, D., Ban, E. J., & Fitzgerald, M. C. (2024). Acute colonic pseudo-obstruction in polytrauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery*, 10.1097/TA.0000000000004392. Advance online publication.
 12. 12. Wegener, M., & Börsch, G. (1987). Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) Presentation of 14 of our own cases and analysis of 1027 cases reported in the literature. *Surgical endoscopy*, 1, 169-174.
 13. 13. Vanek, V. W., & Al-Salti, M. (1986). Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome) an analysis of 400 cases. *Diseases of the colon & rectum*, 29, 203-210.
 14. 14. Sloyer, A. F., Panella, V. S., Demas, B. E., Shike, M., Lightdale, C. J., Winawer, S. J., & Kurtz, R. C. (1988). Ogilvie's syndrome: successful management without colonoscopy. *Digestive diseases and sciences*, 33, 1391-1396.
 15. 15. Loftus, C. G., Harewood, G. C., & Baron, T. H. (2002). Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. *The American journal of gastroenterology*, 97(12), 3118-3122.
 16. 16. Lee, K. J., Jung, K. W., Myung, S. J., Kim, H. J., Kim, N. Y., Yoon, Y. H., ... & Park, H. J. (2014). The clinical characteristics of colonic pseudo-obstruction and the factors associated with medical treatment response: a study based on a multicenter database in Korea. *Journal of Korean medical science*, 29(5), 699-703.
 17. 17. Pereira, P., Djeudji, F., Leduc, P., Fanget, F., & Barth, X. (2015). Ogilvie's syndromeacute colonic pseudo-obstruction. *Journal of visceral surgery*, 152(2), 99–105

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Mersin University, Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (Decision no: 818, Date: 29.11.2023).

Informed Consent: The authors declared they get consent from the patients.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Conflict of Interest: On behalf of all authors, I, as the corresponding author, accept and declare that; we have NO affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or nonfinancial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: Güven Erdoğan, Güvenç Diner, Samed Sayar, Sinan Aslan, Concept: Güven Erdoğan, Design: Güven Erdoğan, Güvenç Diner , Data Collection or Processing: Güven Erdoğan, Sezgin Sevim, Analysis and interpretation: Güven Erdoğan, Samed Sayar, Sezgin Sevim, Literature search: Güven Erdoğan, Sinan Aslan, Sezgin Sevim, Writing: Güven Erdoğan, Güvenç DineR

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Financial Disclosure: Non

Research Article / Araştırma Makalesi

Marmara Bölgesinde Yaşayan Atopik Çocukların Aeroalerjen Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi
Evaluation of Aeroallergen Sensitivities of Atopic Children Living in the Marmara Region

¹Ömer Akçal, ²Gizem Atakul

¹İstanbul Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, İstanbul, Türkiye
²Özel Klinik, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

Abstract: We wanted to examine the distribution of aeroallergen sensitivities of patients living in the Marmara region and applying to our clinic with atopic complaints. Cases who underwent skin prick test (SPT) among patients aged 0-18 years who applied to the Pediatric Allergy and Immunology Polyclinic between April 2023 and April 2024 were evaluated retrospectively. 40.2% (n=355) of the cases were nonsensitized, 46.2% (n=408) were monosensitized, and 13.6% (n=120) were polysensitized. The most frequently detected aeroallergen (44.3%) in our cases was house dust mites. The other common allergens were pollen, animal dander and mold, respectively. The first step of the treatment in allergic disease is primary prevention measures. Identifying the regional distribution frequencies of aeroallergens can contribute to the prevention of diseases by raising awareness and taking precautions before sensitization. The regional distribution frequencies of aeroallergen sensitivities must be taken into consideration when setting an allergen panel for SPTs.

Keywords: Allergy, Aeroallergen, Skin Prick Test, Children

Özet: Marmara bölgesinde yaşayan ve atopik yakınmalar ile kliniğimize başvurmuş hastaların aeroalerjen duyarlılıklarının dağılımını incelemek istedik. Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Polikliniği'ne Nisan 2023-Nisan 2024 tarihleri arasında başvuran 0-18 yaş arası hastalardan deri prickprick test (DPT) uygulanmış olgular geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların % 40,2' si (n=355) nonsensitize, % 46,2' si (n=408) monosensitize, % 13,6' sı (n=120) polisensitize idi. Olgularımızda en sık (% 44,3) saptanan aeroalerjen ev tozu akarlarıydı. Bunu sırasıyla polen, hayvan tüyü epiteli ve küf takip ediyordu. Alerjik hastalıklarda primer korunma önlemleri tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu bölgede yaşayan olgularda en sık aeroalerjenin bilinmesi duyarlanma öncesinde bile farkındalık sağlamaktadır. DPT için alerjen paneli oluşturulurken bölgeye özgü duyarlılık sıklığı mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Alerji, Aeroalerjen, Deri Prik Test, Çocuk

ORCID ID of the authors: ÖK. [0000-0002-3046-7133](https://orcid.org/0000-0002-3046-7133), GA. [0000-0002-3508-1360](https://orcid.org/0000-0002-3508-1360)

Received 07.06.2024

Accepted 16.08.2024

Online published 02.09.2024

Correspondence: Ömer AKÇAL– İstanbul Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, İstanbul, Türkiye
e-mail omerakcal@hotmail.com

1. Giriş

Alerjik hastalıklar dünya genelinde artış göstermektedir. Bu nedenle doğru tanı, tedavi ve önleme stratejileri giderek önem kazanmaktadır. Atopik durumun değerlendirilmesinde deri prik testleri (DPT) ve serum spesifik immünoglobulin E (sIgE) düzeyi ölçümleri kullanılabilir. Aeroalerjenlerle yapılan DPT'ler basit, hızlı, uygulanması kolay tanı testleridir (1). Eğer standardize solüsyonlar kullanılır ve deneyimli personel tarafından uygulanırsa ucuz ve duyarlılığı oldukça yüksek testlerdir. Literatürde duyarlılığı % 68 -100, özgüllüğü % 70- 91 olarak bildirilmektedir (2).

Alerjik hastalıklar arasında alerjen duyarlılık farklarının belirlenmesi hastalıklar arasındaki farkların ve hastalıkların duyarlılık mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bunun yanında alerjik hastalığın tanısı konulduktan sonra şikayetlere neden olan ilgili alerjenlerin tanımlanması bu hastaların klinik izleminde hedeflenen optimal ve uzun vadeli sonuçlara ulaşmak için önemli bir basamaktır. Alerjik hastalıkların tedavisinde ilaçların yanında aeroalerjenlere yönelik çevresel kontrol önlemleri veya alerjen immünoterapisi (AİT) gibi spesifik tedaviler kullanılır. Bu nedenle alerjide günümüzde sıkça tartışığımız kişiye özel tedaviler hastalara uygulanabilir (3).

Çocuklarda alerjik rinit (AR) ve alerjik astım (AA) gibi solunum yoluna ait alerjik hastalıklarda daha çok aeroalerjen duyarlılıkları görülürken atopik dermatit (AD) gibi atopik hastalıklarda daha çok besin duyarlılıkları görülür (4). Alerjik rinit ve astım gibi solunum yolu alerjik hastalıklarının gelişiminden en sık sorumlu olan alerjenler ev tozu akarı, polen, küf, hayvan tüyü gibi aeroalerjenlerdir (5). Bilindiği gibi aeroalerjen dağılımları özellikle polenler ülkeler ve bölgeler arası farklılık gösterir. Besin alerjilerinde de toplumun beslenme alışkanlıklarına göre ülkeler arası değişkenlik gösterir. Günümüze kadar 1800'den fazla alerjen tanımlanmıştır (6). Ancak duyarlılıkları eksiksiz saptamak için doğru test panellerinin oluşturulması oldukça kritiktir. Genel olarak, infantlarda (<2 yaş) daha az sayıda alerjen içeren testler önerilir.

Çünkü daha büyük çocuklar veya yetişkinler kadar alerjenlere karşı duyarlı olma olasılıkları düşüktür. Yeni yürümeye başlayan çocuklarda (1-3 yaş) alerjik duyarlılık, polenlerden ziyade gıdalar, ev tozu akarları, ev içi küfler ve hayvan tüyleri gibi hayatın erken dönemlerinde yoğun ve/veya uzun süreli maruz kaldıkları alerjenlere karşı olabilir (7). Avrupa'da bu amaçla kullanılması önerilen 18 inhale alerjeni içeren panel önerilmiştir (8). Ancak en doğrusunun her bölgenin kendi test panellerini oluşturması olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmamızın amacı, Marmara bölgesinde yaşayan ve atopik yakınmalar ile kliniğimize başvurmuş hastaların DPT ile saptanan aeroalerjen duyarlılıklarının dağılımını incelemek ve test panellerinin oluşturulmasına katkı sağlamaktır.

2. Gereç ve Yöntem

Birüni Üniveritesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Polikliniği'ne Nisan 2023-Nisan 2024 tarihleri arasında başvuran 0-18 yaş arası hastalardan DPT uygulanmış olgular geriye dönük olarak değerlendirildi. Hasta dosyalarından; hastaların demografik özellikleri, ailede alerjik hastalık öyküsü, tanıları, periferik kan mutlak eozinofil sayısı, serum total IgE düzeyleri ve yapılan DPT'de aeroalerjen duyarlılıkları kaydedildi. Aeroalerjenler; ev tozu akarı, polen, küf mantarı ve hayvan epiteli olmak üzere dört ana gruba ayrıldı. Bu gruplardan herhangi birine duyarlı olan hastalar monosensitize, bir veya daha fazlasına duyarlı olanlar polisensitize, hiçbir duyarlılığı olmayanlar ise nonsensitize olarak sınıflandırıldı. DPT için aeroalerjenlerden ev tozu akarı (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssimus*), ot polen karışımı (*agrostis gigantea*, *dactylis glomerata*, *festuca pratensis*, *lolium perenne*, *phleum pratense* and *poa pratensis*), ağaç polen karışımı (Alder, White Ash, Black Birch, American Elm, Shagbark Hickory, Maple (Sugar), White Oak, White Poplar, American Sycamore), çim poleni (*Phleum pratense*), küf mantarı (*Alternaria alternaria*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*), kedi epiteli, köpek epiteli ve

hamam böceği alerjen ekstraları (ALK-Albello®, Canada) kullanıldı. Test için hastaların ön kol volar yüzü veya sırtı tercih edilmişti. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak fizyolojik salin kullanılmıştı. Reaksiyonlar uygulamadan 15 dakika sonra okunmakta olup, antihistaminik ilaçlar en az 7 gün öncesinden kesilmişti. Negatif kontrolden (eritem hariç) en az 3 mm daha büyük bir endürasyon oluşturan alerjenler pozitif olarak kabul edilirken, 3 mm'den az olanlar negatif olarak kabul edildi.

Çalışma, Birüni Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2024-BİAEK/01-24 sayılı kararı ile onay almıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows version 21.0 istatistik programı ile analiz edildi. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile ifade edilirken, sayısal değişkenler ortanca (çeyrekler aralığı (ÇA) ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Sayısal parametreler normal dağılım uygunluğu Kolmogorov-

Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılanlarda ikili grup karşılaştırmalarında independent samples t testi ve çoklu grup karşılaştırmalarında one way anova testi; normal dağılmayanlarda ise ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ve çoklu grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya alınan 883 hastanın % 40,3' ü (n=356) kız idi. Ortalama yaş $6,9 \pm 3,1$ yaş saptandı. Hastaların ortalama mutlak eozinofil sayısı $398,5 \pm 163$ mm³, ortalama total IgE düzeyi $165,7 \pm 251,5$ kU/L olarak hesaplandı. DPT yapılan toplam olgu sayısı 883 idi. Bu olguların % 40,2' si (n=355) nonsensitize, %46,2' si (n=408) monosensitize, % 13,6' sı (n=120) polisensitize idi. Olgularımızda en sık (% 44,3)saptanan aeroalerjen ev tozu akarlarıydı. Bunu sırasıyla polen, hayvan tüyü epiteli ve küf takip ediyordu. Polisensitize, monosensitize ve nonsensitize hastaların duyarlanma dağılımı ile beraber demografik özellikleri Tablo 1' de verilmiştir. Olguların % 34' ünde ailede atopik hastalık öyküsü bulunmaktaydı.

Tablo 1. Deri prik test ile değerlendirilen olgular

	Hastalar (n=883)
Cinsiyet	
Kız (n, %)	356 (% 40,3)
Erkek (n, %)	527 (% 59,3)
Yaş	
(yıl, ortalama±SD)	6,9±3,1
Alerjen duyarlanma	
Nonsensitize	355 (%40,2)
Monosensitize	408 (%46,2)
• Ev tozu	181 (%44,3)
<i>Dermatophagoides</i>	121
<i>pteronysinus</i>	48
<i>Dermatophagoides</i>	12
<i>farinae</i>	
<i>Mix</i>	
• Polen	96 (%23,5)
<i>Ot poleni</i>	44
<i>Ağaç polen</i>	44
<i>Çim poleni</i>	8
• Küf	48 (%11,7)
<i>Alternaria alternate</i>	22
<i>Aspergillus fumigates</i>	18
<i>Cladosporium herbarum</i>	8

• Hayvan tüyü epiteli	83 (%20,5)
• Kedi tüyü	24
• Köpek tüyü	59
Polisensitize	120 (%13,6)
Ailede atopi varlığı	
Var	305 (% 34)
Yok	578 (%66)
Total IgE değeri (kU/L, ortalama±SD)	165,7±251,5
Mutlak eozinofil sayısı (sayı /mm ³ , ortalama±SD)	398,5±163

Olgular nonsensitize, monosensitize ve polisensitize olarak üç gruba ayrılarak kendi içinde de kıyaslandı. Polisensitize hastaların ortalama yaşı anlamlı olarak yüksekti (p=0,04). AA, AR ve AD sıklığı monosensitize grupta anlamlı yüksek bulundu (p<0,001, p<0,001, p=0,002). Serum IgE

seviyesi monosensitize grupta anlamlı olarak yüksek (p=0,04) iken; mutlak eozinofil sayısı ise polisensitize hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek saptandı (p=0,02) . Bu üç grup arasında kıyaslanan parametreler Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Duyarlanmaya göre hastaların kıyaslanması

	Nonsensitize (n=355)	Monosensitize (n=408)	Polisensitize (n=120)	p value
Cinsiyet				
Kız (n, %)	122 (%34,4)	146 (%35,7)	88 (%73,3)	
Erkek (n, %)	233 (%65,6)	262 (%64,3)	32 (%26,7)	p<0,001
Yaş (yıl, ortalama±SD)	6,7±3,1	6,6±2,9	7,2±3,2	0,04*
Astım				
Var	131	235	89	
Yok	224	173	31	p<0,001
Alerjik rinit				
Var	133	214	64	
Yok	222	194	56	p<0,001
Atopik dermatit				
Var	19	20	16	
Yok	336	388	104	0,002
Ailede atopik hastalık				
Var	126	139	40	
Yok	229	269	80	0,878
Serum IgE (IU /K , ortalama±SD)	128,8±117,7	195,6±336,8	161,2±133,2	0,04**
Mutlak eozinofil sayısı (count /mm ³ , mean±SD)	396,9±109,1	398,6±201,3	446,3±222,8	0,02***

Post Hoc analizi (tukey testiyle)

*Ortalama yaş için: nonsensitize ile monosensitize p= 0,04 ; nonsensitize ile polisensitize p=0,977 ; monosensitize ile polisensitize p=0,136

**Serum IgE için: nonsensitize ile monosensitize p= 0,04 ; nonsensitize ile polisensitize p=0,516 ; monosensitize ile polisensitize p=0,449

***Mutlak eozinofil sayısı için: nonsensitize ile monosensitize p= 0,991 ; nonsensitize ile polisensitize p=0,02 ; monosensitize ile polisensitize p=0,02

4. Tartışma

Marmara bölgesinde yaşayan çocuklarda aeroalerjen duyarlılık dağılımını incelemeyi amaçladığımız bu çalışmada, duyarlılık

sıklığını sırasıyla ev tozu akarı, polen, hayvan epiteli ve küf mantarları olarak bulduk. Duyarlılık dağılımlarında bölgesel farklılıklar

görülmektedir. Yine Türkiye’de Akdeniz bölgesinde yapılan başka bir çalışmada da en sık ev tozu akar duyarlılığı saptanmıştır (9). İkinci sıklıkta polen duyarlılığı görülmekteydi. Bu çalışmada farklı olarak üçüncü sıklıkta küf duyarlılığı varken, bizim çalışmamızda hayvan tüyü ve epiteli duyarlılığı yer almaktaydı. İstanbul başta olmak üzere Marmara bölgesinde atopik bireylerin kapalı ortamda daha fazla zaman geçirdiğini düşünüyoruz. Birçok nedenle maruz kalınan ev içi alerjen riskinin daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Özellikle yoğun ev tozu akar miktarı ve evcil hayvan besleme alışkanlığının buna katkı sağladığını söyleyebiliriz. Akdeniz iklim kuşağında havadaki nem oranını da göz önünde alırsak küf duyarlılığı Marmara bölgesine kıyasla ön plana çıkmaktadır. Akdeniz bölgesinden başka benzer bir çalışmada ise ikinci sıklıkta saptanan alerjen küf mantarları olmuştur (10). Bu çalışmada küf alerjisi içerisinde % 51,8 oranda en sık *Alternaria alternata*, ikinci sıklıkta ise % 41,7 oranında *Cladosporium herbarum* gösterilmiştir. Bizim küf duyarlılığı olan olgularımızın % 45,8’ i A. Alternata iken, farklı olarak ikinci sıklıkta %37,5 oranında *Aspergillus fumigatus* idi (Tablo 1). Marmara bölgesinde yaşayan hastaların değerlendirileceği DPT panelinde A. Fumigatus yer alması duyarlı olunan alerjen tespiti için faydalı olacaktır. Polen duyarlılığı coğrafi bölgeden en çok etkilenen alerjenlerdendir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da bölgesel dağılım farklılıkları dikkat çekmektedir. Akdeniz ve Ege’de ot/tahıl ve yabani ot poleni ile birlikte ağaç polen dağılımı birbirine yakın görülürken, Doğu Anadolu Bölgesinde ağaçtan polen duyarlılığından ziyade ot poleni duyarlılıkları daha sık görülmektedir (9, 10). Marmara bölgesinde yapmış olduğumuz bu çalışmada ise ot poleni ve ağaç poleni dağılımlarını birbirine yakın bulduk. Ağaç poleni dağılımında özellikle servi ağacının şehir planlamasında ve site ağaçlandırmasında giderek yaygın kullanımı, polen dağılımında ve ağaç polenlerine karşı duyarlanmadan sorumlu olabilir. Bodur ve ark.nın (11) daha önce güney Marmara bölgesinde yaptığı çalışmada ise ot polenlerine karşı görülen duyarlılık, ağaç polenlerine göre daha sık raporlanmıştır. Ancak o çalışmada yer alan

ağaç polenleri karışımında servi ağacı yer almamaktadır. Bu nedenle çalışmalar arası polen duyarlanma dağılımı farklı bulunmuş olabilir.

Alerjik hastalıklardan AD, besin alerjisi (BA), AR, AA’nın belirli yaş gruplarında sıklığı artmaktadır. İnfantil dönemde AD ve BA, çocukluk döneminde ise AR ve AA daha sık karşımıza çıkmaktadır ve bu “atopik yürüyüş” olarak adlandırılmaktadır (12). Gıda alerjen duyarlanması daha erken yaşlarda gelişirken, inhalen alerjen duyarlanması ise daha büyük yaş grubunda karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da çoklu duyarlanma olan olguların ortalama yaşı diğer iki gruba göre daha yüksekti. Yaş ilerledikçe alerjen maruziyeti artmaktadır ve bu durum atopik hastalarda duyarlanma riskini de beraberinde getirmektedir. Cinsiyet olarak atopinin erkek cinsiyette daha fazla görüldüğünü gösteren birçok meta-analiz bulunmaktadır (13). Biz de çalışmamızda aeroalerjen duyarlılığını literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyette daha yüksek bulduk.

Mutlak eozinofil sayısı alerjen duyarlanma olan grupta özellikle polisensitize hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Serum Total IgE düzeyinin alerjik hastalıklarda tanı koyabilme gücünün düşük olduğunu çalışmamız sonucunda söyleyebiliriz. Monosensitize grupta serum seviyesinin diğer iki gruba kıyasla yüksek saptadık. Çoklu duyarlanma ile serum IgE seviyesinin pozitif ilişkisini gösteremedik. Buna bağlı olarak atopik hastalarda alerjen duyarlanma sayısını total IgE düzeyi ile öngörülemediğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda Marmara bölgesindeki aeroalerjen duyarlılık dağılımını ve sıklığını tespit etmiş olduk. Alerjik hastalıklarda primer korunma önlemleri tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu bölgede yaşayan olgularda en sık aeroalerjenin bilinmesi duyarlanma öncesinde bile farkındalık sağlamaktadır. DPT için alerjen paneli oluşturulurken bölgeye özgü duyarlılık sıklığı mutlaka göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med.* 2023 Jul;11(7):589.
- Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016 Apr 27;12:20.
- Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, Passalacqua G, Savi E, Ebo D, Gómez RM, Luengo Sánchez O, Oppenheimer JJ, Jensen-Jarolim E, Fischer DA, Haahtela T, Antila M, Bousquet JJ, Cardona V, Chiang WC, Demoly PM, DuBuske LM, Ferrer Puga M, Gerth van Wijk R, González Díaz SN, Gonzalez-Estrada A, Jares E, Kalpaklioglu AF, Kase Tanno L, Kowalski ML, Ledford DK, Monge Ortega OP, Morais Almeida M, Pfaar O, Poulsen LK, Pawankar R, Renz HE, Romano AG, Rosário Filho NA, Rosenwasser L, Sánchez Borges MA, Scala E, Senna GE, Sisul JC, Tang MLK, Thong BY, Valenta R, Wood RA, Zuberbier T. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020 Feb 25;13(2):100080.
- Zemmer F, Cenk E, Dahl Å, Galán C, Ozkaragoz F. A multidisciplinary approach of outdoor aeroallergen selection for Skin Prick Testing in the geographical area of Greater Istanbul. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022 Jan;54(1):34-42.
- Djukanovic R, Feather I, Gratiou C, Walls A, Peroni D, Bradding P, et al. Effect of natural allergen exposure during the grass pollen sea-season on airways inflammatory cells and asthma symptoms. *Thorax* 1996;51:575-81.
- Mari A, Rasi C, Palazzo P, Scala E. Allergen databases: current status and perspectives. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(5):376-383.
- Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, Passalacqua G, Savi E, Ebo D, Gómez RM, Luengo Sánchez O, Oppenheimer JJ, Jensen-Jarolim E, Fischer DA, Haahtela T, Antila M, Bousquet JJ, Cardona V, Chiang WC, Demoly PM, DuBuske LM, Ferrer Puga M, Gerth van Wijk R, González Díaz SN, Gonzalez-Estrada A, Jares E, Kalpaklioglu AF, Kase Tanno L, Kowalski ML, Ledford DK, Monge Ortega OP, Morais Almeida M, Pfaar O, Poulsen LK, Pawankar R, Renz HE, Romano AG, Rosário Filho NA, Rosenwasser L, Sánchez Borges MA, Scala E, Senna GE, Sisul JC, Tang MLK, Thong BY, Valenta R, Wood RA, Zuberbier T. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020 Feb 25;13(2):100080..
- Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013 Feb 1;3(1):3.
- Başaran Abdurrahman E, Karataş Torun N, Kocacık Uygun D F, Bingöl A. Distribution Of Aeroallergens On Skin Prick Tests Of Atopic Children Living In The Akdeniz Region, Turkey. *Asthma Allergy Immunol* 2018;16:132-137.
- Sipahi Cimen S, Atakul G. Elazığ ve Malatya yörelerinde yaşayan astım ve alerjik rinit tanılı çocuklarda deri prik testlerindeki aeroalerjen dağılımları. *Çocuk Dergisi - Journal of Child* 2023;23(1):35-41.
- Bodur M, Canites Y, Cekic S, Ocakoglu G, Sapan N. Güney Marmara Bölgesindeki alerjik rinitli çocuklarda mantar alerjenlerine duyarlılık oranlarının araştırılması. *Çocuk Dergisi - Journal of Child* 2021;21(2):111-118.
- Hazar Sayar E. Aeroallergen Sensitivity of Atopic Children in Alanya Region. *Selcuk Med J* 2020;36(3): 226-231.
- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, et al.. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* (2004) 113:86-93.
- Paus Jenssen ES, Cockcroft DW. Sex differences in asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in a university population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:34-7.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Biruni Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2024-BİAEK/01-32 Onay Tarihi:20.05.2024).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: ÖA, GA. Tasarım: ÖA, GA. Veri Toplama veya İşleme: ÖA, GA. Analiz veya Yorum: ÖA, GA. Literatür Taraması: ÖA, GA. Yazma: ÖA, GA.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Okülofasiyal Plastik ve Orbital Cerrahide İngilizce ve Türkçe Dil Çeşitliliğinin Yapay Zeka Chatbot Performansına Etkisi: ChatGPT-3.5, Copilot ve Gemini Üzerine Bir Çalışma
Impact of Language Variation English and Turkish on Artificial Intelligence Chatbot Performance in Oculofacial Plastic and Orbital Surgery: A Study of ChatGPT-3.5, Copilot, and Gemini

Eyüpcan Şensoy, Mehmet Çitirik

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Abstract: The aim is to investigate the effects of applying the same questions in different languages related to oculofacial plastic and orbital surgery to ChatGPT-3.5, Copilot, and Gemini artificial intelligence chatbots, which are freely accessible, on the performance of these programs. English and Turkish versions of 30 questions related to oculofacial plastic and orbital surgery were applied to ChatGPT-3.5, Copilot, and Gemini chatbots. The answers given by the chatbots were compared with the answer key at the back of the book and grouped as correct and incorrect. Their superiority over each other was compared statistically. While ChatGPT-3.5 answered 43.3% of the English questions correctly, it answered 23.3% of the Turkish questions correctly ($p=0.07$). While Copilot answered 73.3% of the English questions correctly, it answered 63.3% of the Turkish questions correctly ($p=0.375$). While Gemini answered 46.7% of the English questions correctly, it answered 33.3% of the Turkish questions correctly ($p=0.344$). Copilot showed higher performance than other programs in answering Turkish questions ($p<0.05$). In addition to improving the knowledge level of chatbots, their performance in different languages also needs to be examined and improved. Correcting these disadvantages in chatbots will pave the way for more widespread and reliable use of these programs.

Keywords: ChatGPT-3.5, Copilot, Gemini, İngilizce ve Türkçe, Okülofasiyal plastik ve orbita cerrahisi.

Özet: Ücretsiz olarak erişim sağlanabilen ChatGPT-3,5, Copilot ve Gemini yapay zeka sohbet botlarına okülofasiyal plastik ve orbita cerrahisi ile ilişkili farklı dillerdeki aynı soru uygulamalarının bu programların performanslarına olan etkilerini araştırmaktır. Okülofasiyal plastik ve orbita cerrahisi ile ilişkili 30 sorunun İngilizce ve Türkçe versiyonları ChatGPT-3,5, Copilot ve Gemini sohbet botlarına uygulandı. Sohbet botlarının verdikleri cevaplar kitap arkasında yer alan cevap anahtarı ile karşılaştırıldı, doğru ve yanlış olarak gruplandırıldı. Birbirlerine üstünlükleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. ChatGPT-3,5 İngilizce soruların %43,3'üne doğru cevap verirken, Türkçe soruların %23,3'üne doğru cevap verdi ($p=0,07$). Copilot İngilizce soruların %73,3'üne doğru cevap verirken, Türkçe soruların %63,3'üne doğru cevap verdi ($p=0,375$). Gemini İngilizce soruların %46,7'sine doğru cevap verirken, Türkçe soruların %33,3'üne doğru cevap verdi ($p=0,344$). Copilot, Türkçe soruları cevaplama da diğer programlardan daha yüksek performans gösterdi ($p<0,05$). Sohbet botlarının bilgi düzeylerinin geliştirilmesinin yanında farklı dillerdeki performanslarının da incelenmeye ve geliştirilmeye ihtiyacı vardır. Sohbet botlarındaki bu dezavantajların düzeltilmesi, bu programların daha yaygın ve güvenilir bir şekilde kullanılmasına zemin hazırlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: ChatGPT-3.5, Copilot, Gemini, English and Turkish, Oculofacial plastic and orbital surgery.

ORCID ID of the authors: ES. [0000-0002-4401-8435](https://orcid.org/0000-0002-4401-8435), MÇ. [0000-0002-0558-5576](https://orcid.org/0000-0002-0558-5576)

Received 22.07.2024

Accepted 03.09.2024

Online published 04.09.2024

Correspondence: Eyüpcan ŞENSOY– Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
e-mail: dreyupcansensoy@yahoo.com

1. Giriş

Teknolojideki son gelişmeler ile birlikte yapay zeka uygulamaları da hayatımızın her alanında yaygınlaşmaya başlamış, etkisinin izlendiği bir alan da tıp olmuştur(1). Yapay zeka uygulamalarının tıpta yaygınlaşması sonrasında oftalmoloji de sıklıkla etkilenmiş özellikle 2015 yılı sonrasında çok çeşitli hastalıkların tanı ve tedavi takiplerinde kendisine önemli bir yer bulmuştur(2-4). Oftalmolojide kullanılan bu ilk programlar sıklıkla kalıpları öğrenerek yanıtlar verebilen derin öğrenme temelli yapay zeka uygulamaları idi. Son zamanlarda gitgide popülerlikleri artan Büyük Dil Modeli (BDM) temelli sohbet botları ise derin öğrenme temelli uygulamalardan farklı olarak verilen girdileri anlayabilme, yorumlayabilme ve çeşitli olasılıklarla tahminler yürütebilme yetisine sahip, insan düşünce sistemini taklit etmeyi amaçlayan güncel programlardır(5). Üç farklı üretici tarafından ücretsiz olarak kullanıma açılmış ChatGPT-3,5 (Open AI), Copilot (Microsoft) ve Gemini (Google AI) yapay zeka sohbet botları bu alanın önemli temsilcilerini oluşturmaktadır(5-7).

Büyük Dil Modeli temelli bu sohbet botlarının performansları, avantajları ve dezavantajları son zamanlarda oftalmoloji alanında sıkça araştırılan önemli bir konu haline gelmiştir. Çalışmamızın amacı ChatGPT-3,5, Copilot ve Gemini yapay zeka sohbet botlarının okülofasiyal plastik ve orbita cerrahisi hakkındaki çoktan seçmeli sorulardaki başarısına, soruların farklı dillerde sorulmasının etkilerini araştırmaktır.

2. Gereç ve Yöntemler

Amerikan Akademi ve Oftalmoloji 2023-2024 Basic and Clinical Science Course (BCSC) Okülofasiyal Plastik ve Orbita Cerrahisi adlı kitabın çalışma soruları kısmında yer alan 30 sorunun tamamı araştırmaya dahil edildi(8). Bu sorular metin tabanlı sorular olup tablo, görsel veya figür içermemekte idi. Soruların Türkçe çevirileri sertifikasyonlu çevirmen (native speaker) tarafından gerçekleştirildikten sonra soruların İngilizce ve Türkçe versiyonları soru metninde herhangi bir değişiklik yapılmadan ChatGPT-3,5 (OpenAI; San Francisco, CA), Copilot (Microsoft, Redmond, WA) ve Gemini

(Google, Mountain View, California, United States) yapay zeka sohbet botlarına 20 Temmuz 2024 tarihinde soruldu. Her soru uygulanmadan önce 'Sana çoktan seçmeli sorular soracağım. Lütfen bana doğru cevap şikkını belirt.' komutu verildi ve her soru sonrasında oturum sonlandırılarak oturum tekrar başlatıldı. Sohbet botlarının sorulara verdikleri cevaplar kitap arkasında yer alan cevap anahtarı ile karşılaştırıldı. Doğru ve yanlış olarak gruplandırıldı. Çalışmamızda insan ve hayvan kaynaklı veriler mevcut olmadığından etik kurul onayına ihtiyaç yoktur.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences sürüm 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Yüzdeler hesaplandı. Bağımsız gruplardaki nominal verilerin istatistiksel analizinde Pearson ki-kare testi ve Yates ki-kare testi kullanıldı. Bağımlı gruplardaki nominal verilerin istatistiksel analizinde McNemar testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

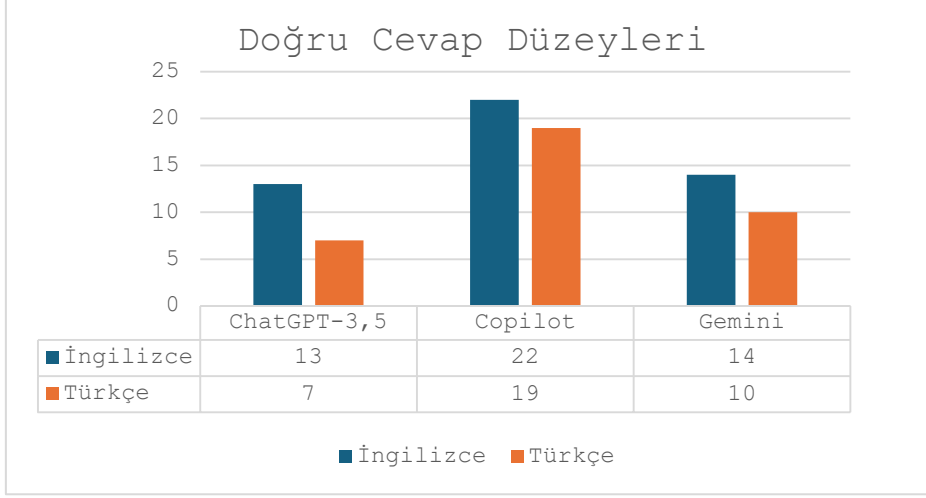
3. Bulgular

Okülofasiyal plastik ve orbita cerrahisi ile ilişkili 30 İngilizce soru sohbet botlarına uygulandı. ChatGPT-3,5 soruların 13'üne (%43,3) doğru cevap, 17'sine (%56,7) yanlış cevap verdi. Copilot soruların 22'sine (%73,3) doğru cevap, 8'ine (%26,7) yanlış cevap verdi. Gemini soruların 14'üne (%46,7) doğru cevap, 16'sına (%53,3) yanlış cevap verdi (Figür 1). Soruları cevaplamada Copilot, ChatGPT-3,5'a göre daha yüksek başarı gösterdi ($p=0,036$, Yates ki-kare test). ChatGPT-3,5 ve Gemini arasında ayrıca Copilot ve Gemini arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde başarı farkı tespit edilmedi (sırası ile $p=1,0$, $p=0,065$ Yates ki-kare test).

Soruların Türkçe versiyonları yapay zeka sohbet botlarına uygulandı. ChatGPT-3,5 soruların 7'sine (%23,3) doğru cevap, 23'üne (%76,7) yanlış cevap verdi. Copilot soruların 19'una (%63,3) doğru cevap, 11'ine (%36,7) yanlış cevap verdi. Gemini soruların 10'una (%33,3) doğru cevap, 20'sine

(%66,7) yanlış cevap verdi (Figür 1). Copilot, ChatGPT-3,5 ve Gemini ye göre Türkçe sorularda daha yüksek başarı gösterdi (sırası ile $p=0,004$, $p=0,039$, Yates ki-kare).

ChatGPT-3,5 ve Gemini'nin soruların Türkçe versiyonlarını cevaplamada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi ($p=1,0$ Yates ki kare test).



Figür 1. ChatGPT-3,5, Copilot ve Gemini'nin okülofasyal plastik ve orbita cerrahisi ile ilişkili İngilizce ve Türkçe soruları doğru cevaplama düzeyleri

ChatGPT-3,5; soruların İngilizce ve Türkçe versiyonlarının 22'sine (%73,3) aynı cevap, 8'ine (%26,7) farklı cevap verdi. Farklı cevap verdikleri soruların 1'i (%12,5) Türkçe sorulduğunda doğru olarak cevaplanmış iken 7'si (%87,5) Türkçe sorulduğunda yanlış cevaplandı. ChatGPT-3,5, İngilizce ve Türkçe soruları cevaplamada benzer performanslar gösterdi ($p=0,07$, McNemar test) (Tablo 1).

Copilot; soruların İngilizce ve Türkçe versiyonlarının 25'ine (%83,3) aynı cevap, 5'ine (%16,7) farklı cevap verdi. Farklı cevap verdikleri soruların 1'i (%20) Türkçe sorulduğunda doğru olarak cevaplanmış iken

4'ü (%80) Türkçe sorulduğunda yanlış cevaplandı. Copilot, İngilizce ve Türkçe soruları cevaplamada benzer performanslar gösterdi ($p=0,375$, McNemar test) (Tablo 1).

Gemini; soruların İngilizce ve Türkçe versiyonlarının 20'sine (%66,7) aynı cevap, 10'una (%33,3) farklı cevap verdi. Farklı cevap verdikleri soruların 3'ü (%30) Türkçe sorulduğunda doğru olarak cevaplanmış iken 7'si (%70) Türkçe sorulduğunda yanlış cevaplandı. Gemini, İngilizce ve Türkçe soruları cevaplamada benzer performanslar gösterdi ($p=0,344$, McNemar test) (Tablo 1).

Tablo 1. Yapay zeka sohbet botlarının aynı sorulara verdikleri cevaplar ve değişimleri

Cevaplar	ChatGPT-3,5 (İngilizce)	ChatGPT-3,5 (Türkçe)	Copilot (İngilizce)	Copilot (Türkçe)	Gemini (İngilizce)	Gemini (Türkçe)
Doğru	13 (%43,3)	7 (%23,3)	22 (%73,3)	19 (%63,3)	14 (%46,7)	10 (%33,3)
Yanlış	17 (%56,7)	23 (%76,7)	8 (%26,7)	11 (%36,7)	16 (%53,3)	20 (%66,7)
P değeri	0,07*		0,375*		0,344*	
Aynı cevabı üretme	22 (%73,3)		25 (%83,3)		20 (%66,7)	
Farklı cevabı üretme	8 (%26,7)		5 (%16,7)		10 (%33,3)	
Doğru-yanlış değişimi	7 (%87,5)		4 (%80)		7 (%70)	
Yanlış-doğru değişimi	1 (%12,5)		1 (%20)		3 (%30)	

*: McNemar testi

4. Tartışma

Büyük Dil Modelleri son zamanlardaki teknolojik gelişmelerin bir ürünü olarak karşımıza çıkmış, tıp eğitimi içerisinde doğru bilgiye hızlı erişim, özel öğrenme planı belirleyebilme, dil çevirileri gibi çok çeşitli konularda kullanılmaya başlanmış ve bu konularda fayda sağlamış yapay zekanın bir koludur(9). Ayrıca BMD temelli bu yapay zeka programları çok çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısını yapabileme, tanının konulabilmesine yardımcı olabilme ve tedavisi ile ilgili bilgi verebilme gibi çok çeşitli faydalı özellikleri de içerisinde barındırmaktadır. Sohbet botlarının bu avantajları tıp eğitimi alanlar öğrencilerden, sağlık profesyonellerine kadar çok geniş bir kitlenin dikkatini çekmiş ve bu faydalı etkileri sıklıkla araştırılan bir konu haline gelmiştir(10).

Oftalmoloji BDM temelli yapay zeka sohbet botlarının avantajlarının ve dezavantajlarının sıkça araştırıldığı ve kullanım alanlarının yaygın bir şekilde test edildiği bir alandır.

Oftalmolojideki etkileri araştırılırken sıklıkla incelenen bir bilimi de okülofasiyal plastik ve orbita cerrahisi alanı olmuştur. Güncel bir çalışmada hastaların oküloplastik cerrahilerine yönelttikleri sorular toplanmış ve bu sorular ChatGPT-3,5 ve Bard sohbet botlarına uygulanmış. Daha sonra bu programların yanıtları oküloplastik cerrahlar tarafından değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan 112 soruya verilen cevaplar kapsamlı, doğru ancak yetersiz, karışık ve tamamen yanlış olarak 4 grupta incelenmiş, ChatGPT-3,5 sorulara bu kategorilerde sırası ile %71,4, %12,9, %10,5 ve %5,1 oranında başarı göstermişlerdir. Bard ise sırası ile %53,1, %18,3, %18,1 ve %10,5 oranında başarı göstermiştir. Bu veriler sonucunda yazarlar bu sohbet botlarının geliştirilmesi ile birlikte doktorlara yardımcı olarak görev alabileceğini ve hastalara doğru bilgiler verebilmede etkin bir araç olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir(11). Oftalmolojideki çoktan seçmeli sorulardaki başarıları da bir başka incelenen konu olmuştur. Haddad ve ark.'nın yaptıkları bir

çalışmada 380 soru ChatGPT-3,5 ve ChatGPT-4,0 sohbet botlarına uygulanmış, sırası ile bu programlar %55 ve %70 oranında başarı göstermişlerdir. Oküloplastik ve orbita cerrahisi ile ilişkili sorulardaki başarıları ise ChatGPT-3,5'da %29, ChatGPT-4,0'da %50 düzeyinde olmuştur(12). ChatGPT-3,5 ve Bing'in oftalmoloji sorularındaki başarılarının test edildiği başka bir çalışmada ChatGPT-3,5 soruların %59,69'unu, Bing ise soruların %73,6'sını doğru cevapladığı belirtilmiştir. Orbita, göz kapağı ve lakrimal sistem ile ilgili sorularda ise ChatGPT-3,5'un %46,77, Bing'in ise %70,9 oranında başarı gösterdikleri ifade edilmiş ve Bing'in çevrimiçi internet erişiminin varlığı, alıntılama özelliği sayesinde oftalmoloji eğitimi alanlara ek faydalar sağlayabileceği ifade edilmiştir(13). Türkçe oftalmoloji sorularında sohbet botlarının başarısını inceleyen bir başka çalışmada ChatGPT-3,5, Bing ve Bard'ın soruları sırası ile %51, %63 ve %45,5 oranında doğru cevapladıkları; adneksler, üvea ve oküloplasti ile ilişkili sorularda ise sırası ile %62,1, %69 ve %58,6 oranında başarı gösterdikleri belirtilmiş ve sohbet botlarının geliştirilmeye ihtiyacının vurgusu yapılmıştır(14). Bir farklı konuda sohbet botlarının sorulduğu ülkeye göre performanslarının etkilenip etkilenmediğinin araştırılmasıdır. Oftalmoloji ile ilişkili 150 soru 4 farklı ülke internet erişimi kullanılarak Gemini sohbet botuna uygulanmış ve soruların erişildiği bölgeye göre değişen doğruluklarda cevaplama oranlarının ortaya çıktığı belirtilmiştir. Ayrıca orbita ve oküloplastik cerrahi ile ilişkili sorularda da bulunduğu bölgeye göre başarı düzeylerinin değiştiği, %70 ile %90 arasında değişen düzeylerde başarı oranlarının olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar bu verileri sohbet botlarındaki performansların bulunduğu ülkeye göre farklılık gösterdiği ve bu konunun daha geliştirilip araştırılması gereken bir konu olması gerektiğini belirtmişlerdir(15).

Copilot hem İngilizce hem Türkçe sorularda en başarılı program idi. Bu başarısının güncel internet erişimi sağlayabilmesi, soruları anlama yorumlama ve dil çeviri kabiliyetinin farklılığı ve üstünlüğü sonucunda gelişmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Ama esas vurguladığımız konu ise aynı sorularda sohbet

botlarının gösterdikleri başarılarıdır. Her ne kadar sohbet botları kendi içlerinde İngilizce ve Türkçe soruları cevaplarken benzer performanslar göstermiş olsalar da verilen cevaplar soru bazlı incelendiğinde aynı sorulara farklı cevaplar ürettiği gözlemlenmektedir. Ayrıca dikkat çekici bir başka konu da her ne kadar Türkçe sorulduğunda doğru olarak cevaplanmış, İngilizce sorulduğunda ise yanlış cevaplanmış sorular olsa da soruların çoğunlukla Türkçe sorulduğunda doğru cevabın yanlış cevaba dönmüş olmasıdır. Bu durumun çok çeşitli sebepleri olabilir. Literatürün sıklıkla İngilizce olması soruların İngilizce versiyonlarının daha yüksek doğru cevaplanmasına yardımcı olmuş olabilir. Ayrıca bu durum sohbet botlarının farklı dilleri anlama, yorumlama ve çözüm üretebilme kabiliyetlerinin dillere göre farklılık gösterebilmesi ile ilişkili olabilir. Bu konudaki farklı düşüncelerin doğruluğu ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Önemli bilgileri barındıran ve temel kitaplar arasında yer alan Amerikan Akademi ve Oftalmoloji 2023-2024 Basic and Clinical Science Course (BCSC) Okülofasiyal Plastik ve Orbita Cerrahisi kitabının çalışma soruları 30 soruyu içeriyordu ve sohbet robotlarına bu soruları sorduk. Soru sayısının az olmasının istatistiksel sonucun anlamlı çıkıp çıkmamasına etki edebileceğini ön görmekteyiz. Fakat, temel bilgileri ölçen bu kitabın sorularına ilave soru eklemeyi uygun bulmadık. Daha fazla soru içeren testlerde farklı değerlerin çıkıp çıkmayacağını araştırılması gerektiğini ön görebiliriz.

Soru sayımızın azlığı, tek merkez çalışması oluşu ve alt grupların ayrı değerlendirilememiş olması çalışmanın kısıtlılık yönlerini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak her ne kadar sohbet botlarının daha aktif ve doğru bir şekilde kullanılabilmesi için bilgi düzeylerinin artırılması gereklilik gösterse de farklı dillerdeki performansları araştırılmayı ve geliştirilmeyi hak eden diğer önemli bir konuyu oluşturmaktadır. Bilgi ve dil performanslarının geliştirilmesi bu programlara olan güveni artıracak ve programların yaygın etkinliklerini önemli düzeyde geliştirecektir.

KAYNAKLAR

- Rahimy E. Deep learning applications in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(3):254-60.
- Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(2):167-75.
- Antaki F, Coussa RG, Kahwati G, Hammamji K, Sebag M, Duval R. Accuracy of automated machine learning in classifying retinal pathologies from ultra-widefield pseudocolour fundus images. *Br J Ophthalmol.* 2023;107(1):90-5.
- Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res.* 2018;67:1-29.
- Mikolov T, Deoras A, Povey D, Burget L, Černocký J. Strategies for training large scale neural network language models. 2011 IEEE Workshop on Automatic Speech Recognition and Understanding, ASRU 2011, Proceedings. Published online 2011:196-201.
- Google AI updates: Bard and new AI features in Search. Accessed July 4, 2024. <https://blog.google/technology/ai/bard-google-ai-search-updates/>
- Bing Chat | Microsoft Edge. Accessed July 4, 2024. <https://www.microsoft.com/en-us/edge/features/bing-chat?form=MT00D8>
- Korn BS, Burkat CN, Couch SM, et al., eds. *Oculofacial Plastic and Orbital Surgery.* American Academy of Ophthalmology; 2023.
- Khan RA, Jawaid M, Khan AR, Sajjad M. ChatGPT - Reshaping medical education and clinical management. *Pak J Med Sci.* 2023;39(2):605.
- Jeblick K, Schachtner B, Dexl J, et al. ChatGPT Makes Medicine Easy to Swallow: An Exploratory Case Study on Simplified Radiology Reports. Published online December 30, 2022. Accessed June 10, 2023. <https://arxiv.org/abs/2212.14882v1>
- Al-Sharif EM, Penteado RC, Dib El Jalbout N, et al. Evaluating the Accuracy of ChatGPT and Google BARD in Fielding Oculoplastic Patient Queries: A Comparative Study on Artificial versus Human Intelligence. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2024;40(3):303-11.
- Haddad F, Saade JS. Performance of ChatGPT on Ophthalmology-Related Questions Across Various Examination Levels: Observational Study. *JMIR Med Educ.* 2024;10:e50842.
- Tao BKL, Hua N, Milkovich J, Micieli JA. ChatGPT-3.5 and Bing Chat in ophthalmology: an updated evaluation of performance, readability, and informative sources. *Eye* 2024. Published online March 20, 2024:1-6.
- Canleblebici M, Dal A, Erdağ M. Evaluation of the Performance of Large Language Models (ChatGPT-3.5, ChatGPT-4, Bing and Bard) in Turkish Ophthalmology Chief-Assistant Exams: A Comparative Study. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol.* Published online June 11, 2024.
- Mihalache A, Grad J, Patil NS, et al. Google Gemini and Bard artificial intelligence chatbot performance in ophthalmology knowledge assessment. *Eye* 2024. Published online April 13, 2024:1-6.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışmamızda insan ve hayvan kaynaklı veriler mevcut olmadığından etik kurul onayına ihtiyaç yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar:EŞ,MÇ. Konsept: EŞ. Tasarım: EŞ, MÇ. Veri Toplama veya İşleme: EŞ. Analiz veya Yorum: EŞ, MÇ. Literatür Taraması: EŞ. Yazma: EŞ.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of the Awareness of Sterilization and Disinfection Among Dentistry Faculty Students
Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinin Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Konusundaki Farkındalığının Değerlendirilmesi

Görkem Tekin, Gizem Çalışkan, Nesrin Saruhan Köse

Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Eskişehir, Türkiye

Abstract: In recent years, the increase in diseases transmitted through blood and other body fluids has raised awareness about the implementation of sterilization and disinfection in the field of dentistry. The aim of this study is to examine the current practices and sensitivities of dental students regarding infection control, sterilization, and disinfection in the Oral, Dental, and Maxillofacial Surgery Clinic. The participating students were asked to answer a questionnaire consisting of 20 multiple-choice questions related to sterilization and disinfection. Questions prepared in the form of a Likert scale were classified with a 5-point scale and scored as "strongly disagree (1), disagree (2), undecided (3), agree (4), strongly agree (5). Data were analyzed using descriptive statistical methods, Shapiro-Wilk, Mann Whitney U and chi-square test. The study group consisted of a total of 150 students, with 71 (47.3%) being 4th and 79 (52.7%) being 5th grade students. The average age of the group was found to be 23.28 ± 1.12 years. When comparing the importance of handwashing when working with gloves and the disinfection of rotary instruments for infection control between 4th and 5th grade dentistry students, the results were significantly in favor of the 5th grade dentistry students ($p < 0.05$). The average scores of the responses regarding sterilization and disinfection were 73.91 for the 4th-grade students and 76.93 for the 5th-grade students. When the scores were compared between the two grades, no statistically significant difference was found ($p > 0.05$). It has been revealed that dentistry students need to be careful regarding sterilization and disinfection.

Keywords: Disinfection, Oral Surgery, Sterilization

Özet: Son yıllarda kan ve diğer vücut sıvıları ile bulaşan hastalıklardaki artış, diş hekimliği alanında sterilizasyon ve dezenfeksiyon uygulanmasına yönelik farkındalığı artırmıştır. Araştırmanın amacı, diş hekimliği öğrencilerinin Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Polikliniğinde enfeksiyon kontrolü, sterilizasyon ve dezenfeksiyon konusundaki mevcut uygulamaları ve bu konulara duyarlılıklarını incelemektir. Ankete katılan diş hekimliği öğrencilerine sterilizasyon, dezenfeksiyon ve enfeksiyon ile ilgili çoktan seçmeli 20 sorudan oluşan soruları cevaplamaları istenmiştir. Likert ölçeği şeklinde hazırlanan sorular 5 puanlı skala ile sınıflandırılmış olup "kesinlikle katılmıyorum (1), katılmıyorum (2), kararsızım (3), katılıyorum (4), kesinlikle katılıyorum (5) şeklinde puanlanmıştır. Veriler, tanımlayıcı istatistiksel metotlar, Shapiro-Wilk, Mann Whitney U ve ki kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma grubunu 71 (%47.3) 4. sınıf ve 79 (%52.7) 5. sınıf öğrencisi olmak üzere toplam 150 öğrenci oluşturmuştur. Grubun yaş ortalaması 23.28 ± 1.12 yıl olarak bulundu. Eldivenle çalışırken el yıkamanın önemi ve döner aletlerin dezenfekte edilmesinin enfeksiyon açısından kontrolü 4. ve 5. arasında değerlendirildiğinde 5. Sınıflar lehine anlamlı bulundu ($p < 0.05$). 4. ve 5. sınıfların sterilizasyon ve dezenfeksiyon konusunda verdiği cevapların puanlarının toplam ortalaması sırasıyla, 73.91 ve 76.93 olarak bulundu. Sorular üzerinden toplanan puanlar sınıflar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Diş hekimliği öğrencilerinin sterilizasyon ve dezenfeksiyonla ilgili dikkatli davranmaları gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dezenfeksiyon, Oral Cerrahi, Sterilizasyon

ORCID ID of the authors: GT. [0000-0002-6572-2675](https://orcid.org/0000-0002-6572-2675), GÇ. [0000-0002-4944-0344](https://orcid.org/0000-0002-4944-0344), NS. [0000-0003-1160-4179](https://orcid.org/0000-0003-1160-4179)

Received 02.07.2024

Accepted 05.09.2024

Online published 06.09.2024

Correspondence: Görkem TEKİN Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Eskişehir, Türkiye e-mail: dt.gorkemtekin@gmail.com

1. Introduction

Disinfection is the process of purifying an object or environment from microorganisms so that it does not become a source of infection. Sterilization is the process of completely destroying all microorganisms in an object or environment, including spores (1).

Patient circulation is quite high in dentistry faculties during the day. For this reason, sterilization and disinfection practices are of great importance in terms of infection control in oral and maxillofacial surgery outpatient clinics where patient circulation is high (2). Since patients' mouths are constantly open during dental treatments, pathogenic microorganisms originating from viruses or bacteria in the patients' mouths can easily be transmitted to dentists, dental students and other employees directly through saliva, blood or aerosols dispersed into the air, or indirectly through contaminated tools (3).

It is critical for dentistry faculty students to have a high level of awareness on this issue for both patient safety and their own health. Evaluating students' knowledge and skills on this subject is necessary to increase the effectiveness of educational programs and eliminate deficiencies (4). It is important for them to act in accordance with sterilization and disinfection protocols in order to put the knowledge they have learned into practice. Failure to implement these processes correctly may cause the spread of infections, increase complications, and prolong the healing process.(5). Increasing the knowledge level of dental students about sterilization and disinfection is critical for infection control. In order to increase students' awareness on this subject, it is recommended to include sterilization and disinfection issues more comprehensively in the education curriculum and to organize seminars (6). This study aimed to determine the awareness levels of dentistry faculty students about sterilization and disinfection. In the survey, students' knowledge levels about sterilization and disinfection, their application habits and the adequacy of their training on this subject were questioned.

2. Materials and Methods

This study was applied to 4th and 5th grade students of Faculty of Dentistry. The total number of students participating in our study is 150. In order to distinguish clinical awareness from preclinical awareness, first, second and third grade students were not included in the study. All procedures performed in the study were approved by the Non-Interventional Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University (approval no: 2023/05) and were in accordance with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. A 20-question survey was applied to the participants of the study to measure their knowledge level about sterilization, disinfection and infection. Since the study was voluntary, the purpose of the research was explained to the sampled students before starting the research, and their verbal permission was obtained. On the first page of the survey form, there is a brief information about the study. 20-item multiple-choice questions designed to determine students' attitudes, prepared in the form of a five-point Likert scale, were evaluated with a 5-point scale as "strongly disagree (1), disagree (2), undecided (3), agree (4), strongly agree (5) scored. In the survey content, the questions used to measure the consciousness and awareness level of the students include whether the standard procedures that must be followed in accordance with the cross-infection and protection protocol are followed, whether gloves and masks are used while at the bedside, hand washing habits, patient chair and clinic disinfection, whether there is contamination with sharp-edged tools. and subsequently, the status of hospital admission and the students' status and awareness about HBV, HCV and HIV were questioned. Statistical analysis of the data was performed with the help of SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistical methods, Shapiro-Wilk, Mann Whitney U and Chi-square test were used to analyze the data. Statistical significance was evaluated at $p < 0.05$

3. Results

In this study, 150 students from the 4th and 5th grades of the Faculty of Dentistry at participated, comprising 78 females and 72 males aged between 21 and 28 years (Mean age: 23.28 ± 1.12). Among the participants, 71 (47.3%) were in the 4th grade and 79 (52.7%) were in the 5th grade dentistry students.

The study found that 144(96%) of 4th and 5th grade dentistry students were proficient in concepts related to sterilization and disinfection, 146 (97.3%) recognized the critical importance of vaccinating against blood-borne diseases, and 147 (98%) acknowledged the necessity of changing gloves between patients. Responses to questions regarding whether handwashing is

unnecessary when wearing gloves and whether disinfecting rotary instruments like handpieces and aerators after use is sufficient for infection control showed statistically significant differences between 4th and 5th grade dentistry students ($p < 0.05$). Specifically, 5th-grade dentistry students were found to be more attentive to disinfecting rotary instruments. (Table 1)

The total score averages for sterilization and disinfection responses were 73.91 for 4th-grade dentistry students and 76.93 for 5th-grade dentistry students, with no statistically significant difference observed between the grades ($p>0.05$). Additionally, there was no statistically significant difference in scores when comparing responses by gender ($p>0.05$). (Table 2)

Table 1. Evaluation of dentistry students' attitudes towards infection control using class variable and chi-square analysis.

	Strongly Disagree	Disagree	Neutral	Agree	Strongly Agree	P value
Question 1. As someone undergoing medical training, I believe I have a good grasp of the concepts of sterilization and disinfection.						
4th n (%)	1 (1.4%)	-	2 (2.8%)	37 (52.1%)	31 (43.7%)	0.553
5th n (%)	-	1 (1.3%)	2 (2.5%)	35 (44.3%)	41 (51.9%)	
Question 2. As a dental school student, I acquire sufficient knowledge about sterilization and disinfection concepts during my education.						
4th n (%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	2 (2.8%)	37 (52.1%)	29 (40.8%)	0.871
5th n (%)	-	2 (2.5%)	3 (3.8%)	41 (51.9%)	33 (41.8%)	
Question 3. It is vital for dentists to be vaccinated against blood-borne diseases.						
4th n (%)	1 (1.4%)	-	1 (1.4%)	12 (16.9%)	57 (80.3%)	0.697
5th n (%)	-	-	2 (2.5%)	12 (15.2%)	65 (82.3%)	
Question 4. Before starting any dental treatment, I obtain a detailed medical history from the patient to learn about infectious diseases such as HBV, HCV, and HIV.						
4th n (%)	1 (1.4%)	-	-	13 (18.3%)	57 (80.3%)	0.163
5th n (%)	-	-	3 (3.8%)	9 (11.4%)	67 (84.8%)	
Question 5. Hand washing is required before putting on gloves. Hand hygiene should be provided after the procedure or after removing gloves.						
4th n (%)	1 (1.4%)	4 (5.6%)	-	15 (21.1%)	51 (71.8%)	0.047*
5th n (%)	3 (3.8%)	-	2 (2.5%)	26 (32.9%)	48 (60.8%)	
Question 6. Changing gloves between patients is necessary.						
4th n (%)	2 (2.8%)	-	-	8 (11.3%)	61 (85.9%)	0.575
5th n (%)	1 (1.3%)	-	-	6 (7.6%)	72 (91.1%)	
Question 7. Even though the contamination on the hands is visible, alcohol hand antiseptic is sufficient for hygiene.						
4th n (%)	1 (1.4%)	5 (7%)	3 (4.2%)	23 (32.4%)	39 (54.9%)	0.362
5th n (%)	6 (7.6%)	5 (6.3%)	5 (6.3%)	19 (24.1%)	44 (55.7%)	
Question 8. I put on the mask before the treatment starts and use it throughout the treatment.						
4th n (%)	2 (2.8%)	6 (8.5%)	7 (9.9%)	26 (36.6%)	30 (42.3%)	0.452
5th n (%)	4 (5.1%)	9 (11.4%)	5 (6.3%)	20 (25.3%)	41 (51.9%)	
Question 9. The sterility of the instruments we use during patient treatment is an important factor in preventing hospital-acquired infections.						
4th n (%)	1 (1.4%)	-	-	13 (18.3%)	57 (80.3%)	0.568
5th n (%)	-	-	1 (1.3%)	15 (19%)	63 (79.7%)	
Question 10. Disinfecting rotating instruments such as contra-angle handpieces and aerators after use is sufficient						

for infection control.						
4th n (%)	10 (14.1%)	22 (31%)	16 (22.5%)	12 (16.9%)	11 (15.5%)	0.007*
5th n (%)	6 (7.6%)	14 (17.7%)	20 (25.3%)	33 (41.8%)	6 (7.6%)	
Question 11. After a patient's treatment is completed, the rotary instrument used during the treatment should be sterilized.						
4th n (%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	5 (7%)	12 (16.9%)	51 (71.8%)	0.055
5th n (%)	-	-	5 (6.3%)	28 (35.4%)	46 (58.2%)	
Question 12. A physician performing dental treatment should wear protective glasses or a visor throughout the procedure.						
4th n (%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	3 (4.2%)	16 (22.5%)	49 (69%)	0.434
5th n (%)	-	1 (1.3%)	1 (1.3%)	14 (17.7%)	63 (79.7%)	
Question 13. I cover the surfaces touched during the patient's treatment before starting (air-water syringe, unit control panels, tray handles, reflector arms, chair headrests) with waterproof barriers (aluminum foil, cling film, plastic covers).						
4th n (%)	-	1 (1.4%)	3 (4.2%)	29 (40.8%)	38 (53.5%)	0.919
5th n (%)	-	2 (2.5%)	3 (3.8%)	29 (36.7%)	45 (57%)	
Question 14. A unit that has not been disinfected after treating a patient should never be seated for another patient.						
4th n (%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	12 (16.9%)	56 (78.5%)	0.635
5th n (%)	-	-	2 (2.5%)	15 (19%)	62 (78.5%)	
Question 15. I close the syringe with the single-handed technique to prevent needle sticks.						
4th n (%)	2 (2.8%)	2 (2.8%)	4 (5.6%)	19 (26.8%)	44 (62%)	0.599
5th n (%)	1 (1.3%)	-	5 (6.3%)	22 (27.8%)	51 (64.6%)	
Question 16. I know that I need to go to the hospital after being injured by a sharp-edged tool during patient treatment.						
4th n (%)	-	1 (1.4%)	3 (4.2%)	14 (19.7%)	53 (74.6%)	0.767
5th n (%)	-	-	3 (3.8%)	16 (20.3%)	60 (75.9%)	
Question 17. I disinfect materials such as impression materials, impression guns, shade guides, and light curing units that are shared and cannot be sterilized after each use.						
4th n (%)	-	1 (1.4%)	2 (2.8%)	23 (32.4%)	45 (63.4%)	0.055
5th n (%)	-	-	-	15 (19%)	64 (81%)	
Question 18. Before starting a dental procedure, using antiseptic mouthwash for gargling, employing rubber dam, and utilizing high-volume surgical aspirators help prevent the transmission of microorganisms via aerosols.						
4th n (%)	-	1 (1.4%)	4 (5.6%)	20 (28.2%)	46 (64.8%)	0.729
5th n (%)	-	2 (2.5%)	2 (2.5%)	25 (31.6%)	50 (63.3%)	
Question 19. Dentists are responsible for preventing hospital-acquired infections.						
4th n (%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	4 (5.6%)	17 (23.9%)	48 (67.6%)	0.603
5th n (%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	24 (30.4%)	52 (65.8%)	
Question 20. Red colored plastic bag; It should be used for extracted teeth, blood and blood products, and any object contaminated with body fluids.						
4th n (%)	8 (11.3%)	2 (2.8%)	4 (5.6%)	20 (28.2%)	37 (52.1%)	0.077
5th n (%)	4 (5.1%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	14 (17.7%)	58 (73.4%)	

*; statistically significant ($p < 0.05$)

Variables	Average Total Scores	P value
Gender		
Female (n=78)	81.72	0.067 ^a
Male (n=72)	68.76	
Grade		
4th grade students (n=71)	73.91	0.670 ^a
5th grade students (n=79)	76.93	

Table 2. Comparison of scores of participants' gender and grades

^aMann-Whitney U test, *; statistically significant ($p < 0.05$)

4. Discussion and Conclusion

Dentists, dental students, and ancillary staff for exposure to blood- or body fluid-borne are at greater risk than the general population pathogens (7). Therefore, it is of great

importance for dentistry students who start treating patients in the clinic to perform infection control correctly (8). Various studies suggest that dentists have room for improvement in complying with infection control guidelines and taking standard precautions (9, 10). The study, which assessed the level of knowledge, attitude and practice regarding sterilization/infection control measures among undergraduate dental students in Kashmir, reported high levels of concern and awareness regarding sterilization and infection control protocols among the students. Nearly all students were aware of the importance of autoclaving and reported practicing effective infection control measures, such as using mouth masks and hoods (11).

In the study by Ataç et al.(12) it was stated that there was no significant difference between 4th and 5th grade students in terms of the percentage of correct answers about infection control ($p>0.05$). The results of our study also support this finding and show that there is no significant difference between 4th and 5th grade students. According to Akbulut et al.(13), research, 97% of students think that sterilization and disinfection of dental instruments is necessary. In their study, Altındış et al.(14), reported that 62.6% of the students stated that rotating instruments such as aerators should be sterilized after each

rate to the increased workload and patient load experienced by 5th-year students compared to their peers, highlighting potential neglect in handwashing before glove use as a significant concern. In our study, 93.3% of students stated that handwashing is not necessary when gloves are worn. This indicates a need for informing and educating students about this compliance issue. In the study by Al-Essa et al.(18) awareness regarding disinfection and sterilization was reported at 98.7%. In our study, 96.7% of students agreed that an operatory that has not been disinfected after treating a patient should never be used for another patient. This high percentage indicates a strong awareness level regarding asepsis, antisepsis, and disinfection practices. It underscores the importance of taking patient histories and questioning about

patient. In our study, although 91.4% of the students said that rotating instruments should be sterilized, 41% of the students said that they could be used after disinfection. We think that this may not fully reflect the infection control practices of dental students and is due to the subjective answers given. The use of personal protective equipment such as gloves, masks and visors in dentistry is effective in preventing infections.(15). Although gloves are a critical component of infection control in dental practices, they do not eliminate the need for hand washing (16). The literature strongly supports the use of disposable gloves for every patient and emphasizes the importance of proper hand hygiene practices (17). In their assessment of 303 students, Al-Essa et al.(18) reported that 99.3% acknowledged the necessity of wearing gloves and 98.7% recognized the importance of wearing masks. Similarly, in our study, although no differences were found between classes, 94.7% of students stated the necessity of working with masks. Kechagia et al.(19) reported high rates of awareness among students regarding the necessity of chair and clinic disinfection between patients (91.5%), changing masks between patients (70.1%), and developing a habit of handwashing after patient examinations (82.9%). However, the rate of handwashing before donning gloves was found to be low at 29.3%. The study attributed this lower

infectious disease prior to dental treatments to enhance measures aimed at preventing cross-infection (20). Balcheva et al. (21) reported that 96.8% of students take patient histories, while Altındış et al.(14) indicated that 82.7% of students always inquire about infectious disease histories before dental treatments. Similarly, in our study, 97.4% of students stated that they take patient histories regarding infectious disease risks before initiating dental treatments.

Literature reviews emphasize that instruments like handpieces and micromotors pose a significant risk of cross-infection during dental procedures and must be sterilized for each patient. Areas such as air-water syringes, unit control panels, tray handles, reflector arms, and chair headrests should be covered with aluminum foil, plastic wrap, or

disposable barriers and changed for every patient (22). Alternatively, these areas should be cleaned with EPA-approved disinfectants in sufficient quantity and contact time. Considering both aerosols and glove contact, these areas have the potential to harbor contamination and should be carefully managed (23). In our study, 145 out of 150 dentistry students agreed that these measures should be implemented for each patient.

It is crucial to obtain a detailed medical history from the patient, focusing particularly on infectious diseases such as HBV, HCV, and HIV, before initiating any dental treatment (24). Furthermore, the prevalence of HBV and HCV among patients undergoing dental treatment underscores the need to increase awareness and implement preventive measures in dentistry (25). Given the prevalence of HBV infections and the frequent exposure of healthcare workers, including dentists, to needlestick injuries, it is crucial to use the one-handed needle recapping technique to protect healthcare workers from infections (26, 27). In a study conducted, it was reported that one-quarter of sharp instrument injuries in dentistry result from needlestick incidents (28). In a study by Gümüşsoy et al.(26), it was reported that 57% of students did not prefer the one-handed needle recapping technique, indicating insufficient awareness among healthcare workers regarding the associated risks. However, in our study, 146 (97.4%) dentistry students reported querying the history of

potential infectious diseases such as HBV, HCV, and HIV before procedures, demonstrating high awareness of infectious diseases. Additionally, 136 (90.6%) dentistry students preferred the one-handed needle recapping technique, with no significant difference observed between 4th and 5th-grade dentistry students. These findings suggest that students generally maintain high awareness of needlestick injury risks.

Pre-procedural antiseptic mouth rinses, rubber dams, and high-volume surgical suction provide a comprehensive strategy for infection control in dental practices. Using these measures together can significantly enhance the effectiveness of infection prevention (29). Antiseptic mouthwash reduce the microbial load in the oral cavity, while rubber dams and high-volume surgical suction work together to limit the spread and inhalation of aerosols (29). 129 (86%) dentistry students who participated in the survey showed that they were aware of the fact that mouthwash, rubber dam and high-power surgical aspirators prevent contamination before the procedure.

In conclusion, dental students generally demonstrate satisfactory knowledge and practices regarding sterilization and disinfection. However, there is a clear need for continuous improvement in education and training methods to ensure comprehensive understanding and implementation of these critical procedures.

REFERENCES

1. Al Mortadi N, Al-Khatib A, Alzoubi KH, Khabour OF. Disinfection of dental impressions: knowledge and practice among dental technicians. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2019;11:103-8.
2. García Perla A, Gutiérrez Pérez JL, Bermudo Añino L, Moiguer G. Sterilization and disinfection in oral and maxillofacial surgery. *Arch Odont Estomatol*. 1987;3(2):53-63.
3. Bulut E, Burcu B, Soykan S. Serbest Diş Hekimliği Muayenehanelerinde Sterilizasyon, Dezenfeksiyon ve İnfeksiyon Kontrolünün Değerlendirilmesi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2013;14(2):21-6.
4. Alharbi G, Shono N, Alballaa L, Aloufi A. Knowledge, attitude and compliance of infection control guidelines among dental faculty members and students in KSU. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):7.
5. Palenik CJ, Burke FJ, Miller CH. Strategies for dental clinic infection control. *Dent Update*. 2000;27(1):7-10.
6. Deogade SC, Mantri SS, Saxena S, Sumathi K. Awareness and Knowledge of Undergraduate Dental Students about Sterilization/Disinfection Methods of

- Extracted Human Teeth. *Ann Med Health Sci Res.* 2016;6(6):348-55.
7. Bulut ÖE, Bulut A, Soydan SS. Dişhekimliği Muayenehanelerinde Son Çeyrek Yüzyıla Ait Dezenfeksiyon, Antisepsi, Sterilizasyon DAS Uygulamaları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi.* 2013;6(4):1347-56.
 8. Yılmaz MZ, Torun AÇ, Şentürk F, Muğlalı M, Özkan N. Diş hekimliğinde enfeksiyona maruz kalma ve korunma yöntemlerinin mesleki deneyim ve kliniklere göre dağılımının değerlendirilmesi. *Abant Medical Journal.* 2015;4(1):33-7.
 9. Singh A, Purohit BM, Bhambal A, Saxena S, Singh A, Gupta A. Knowledge, attitudes, and practice regarding infection control measures among dental students in Central India. *J Dent Educ.* 2011;75(3):421-7.
 10. de Souza RA, Namen FM, Galan J, Jr., Vieira C, Sedano HO. Infection control measures among senior dental students in Rio de Janeiro State, Brazil. *J Public Health Dent.* 2006;66(4):282-4.
 11. Singh M, Sahota J, Singh P, Sharma T, Gupta S, Mahajan T, et al. Assessment of the level of knowledge, attitudes and practices regarding sterilisation/infection control measures among undergraduate dental students in Jammu City, Jammu and Kashmir: A cross-sectional study. *Journal of Clinical and Scientific Research.* 2022;11(1):13-6.
 12. Ataç AS, Erbudak HÖ, Arslan U. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi klinik öğrencilerinin enfeksiyon kontrolü konusundaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *Hacettepe Dis Hek Fak Derg.* 2008;32:10-7.
 13. Akbulut N, Öztaş B, Kurşun S, Çölok G. Knowledge, attitude and behaviour regarding hepatitis B and infection control in dental clinical students. *Clin Dent Res.* 2011;35(2):21-7.
 14. Altındış A, Cumhur A, Kahraman EP, Köseoğlu M. Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinin Enfeksiyon Kontrolü Konusundaki Farkındalıkları ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research.* 2018;2(3):196-204.
 15. Verrusio AC, Neidle EA, Nash KD, Silverman S, Jr., Horowitz AM, Wagner KS. The dentist and infectious diseases: a national survey of attitudes and behavior. *J Am Dent Assoc.* 1989;118(5):553-62.
 16. Gobetti JP, Cerminaro M, Shipman C, Jr. Hand asepsis: the efficacy of different soaps in the removal of bacteria from sterile, gloved hands. *J Am Dent Assoc.* 1986;113(2):291-2.
 17. Dhamdhare N, Vishnani R, Reche A, Paul P, Rathi S, Bolenwar A. Hand Scrubbing and Donning of Sterile Surgical Gloves: An Observational Clinical Audit of Novice Dental Surgeons. *Cureus.* 2023;15(8):e43504.
 18. AL-Essa NA, AlMutairi MA. To what extent do dental students comply with infection control practices? *The Saudi Journal for Dental Research.* 2017;8(1):67-72.
 19. Kechagia N, Sadry S. Diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin çapraz enfeksiyon kontrolü, bilgi ve farkındalıklarının değerlendirilmesi. *7tepe Klinik Dergisi.* 2021;17(1):9-15.
 20. Milward MR, Cooper PR. Competency assessment for infection control in the undergraduate dental curriculum. *Eur J Dent Educ.* 2007;11(3):148-54.
 21. Balcheva M, Panov VE, Madjova Ch BG. Occupational infectious risk in dentistry-awareness and protection. *J of IMAB.* 2015;21(4):995-9.
 22. Brinker SP, Baker G. Behind-the-Scenes Infection Prevention: Focusing on Clinical Surfaces and Instrument Processing. *Compend Contin Educ Dent.* 2023;44(9):504-8.
 23. Al-Makramani BMA. Infection Control in Dental Clinics: Prosthodontics Perspectives. *J Contemp Dent Pract.* 2022;23(9):953-61.
 24. Azatyan V, Yessayan L, Khachatryan A, Perikhanyan A, Hovhannisyann A, Shmavonyan M, et al. Assessment of pathomorphological characteristics of the oral mucosa in patients with HBV, HCV and HIV. *J Infect Dev Ctries.* 2021;15(11):1761-5.
 25. Gupta S, Latoos SH. A Study on HIV, Hepatitis B and Hepatitis C among Dental Patients Screened from Different Districts of Kashmir Valley.
 26. Gümüşsoy İ, Kartal F, Yılmaz D, Toptan H, Altındış S, Duman ŞB. Diş hekimlerinin enfeksiyon kontrolü, sterilizasyon ve dezenfeksiyon konusundaki duyarlılık ve uygulamaları. *7tepe Klinik Dergisi.* 2019;15(3):345-8.
 27. Zachar JJ, Reher P. Percutaneous exposure injuries amongst dental staff and students at a university dental clinic in Australia: A 6-year retrospective study. *Eur J Dent Educ.* 2022;26(2):288-95.
 28. Cleveland JL, Barker LK, Cuny EJ, Panlilio AL. Preventing percutaneous injuries among dental health care personnel. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(2):169-78; quiz 247-8.
 29. Sevinç Gül SN, Dilsiz A, Sağlık İ, Aydın NN. Effect of oral antiseptics on the viral load of SARS-CoV-2: A randomized controlled trial. *Dent Med Probl.* 2022;59(3):357-63.
- Ethic**
- Ethics Committee Approval:** The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical

Research Ethical Committee (Decision no:5, Date: 25.07.2023).

Authorship Contributions: Concept: NSK, GÇ, Design: NSK, GT, Data Collection or Processing: GÇ, GT, Analysis or Interpretation: NSK, Literature Search: NSK,GT,GÇ Writing: GT,NSK,GÇ.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Case Report / Olgu Sunumu

Lupus Nefriti ile Karışan Visseral Leishmaniasis Olgusu
A Case of Visceral Leishmaniasis Confused with Lupus Nephritis

¹Zehra Karacaer, ¹Ayberk Melih Kapıcı, ¹Cemal Bulut, ²Mesudiye Bulut, ³Haydar Zengin,
⁴Emre Tekgöz,

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
²Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
³Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
⁴Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Abstract: Leishmania is an intracellular parasite transmitted to mammals by infected sand flies. There are three clinical forms: cutaneous, visceral and mucocutaneous leishmaniasis. The five key diagnostic features are fever, weight loss, hepatosplenomegaly, pancytopenia, and hypergammaglobulinemia. These findings may be confused with autoimmune or hematological diseases. Here, a case of visceral leishmaniasis (VL) confused with lupus nephritis diagnosed in a non-endemic region is presented. A 49-year-old male patient was followed up in the regional hospital for a while due to fever, weight loss, hepatosplenomegaly, and pancytopenia. He was referred to our hospital with preliminary diagnoses of hematological malignancy and vasculitis. No signs of malignancy were detected in the patient. Renal and hematological involvement of systemic lupus erythematosus was considered in the patient who developed acute renal failure. Renal histopathology resulted in focal proliferative necrotizing glomerulonephritis. Leishmania spp. PCR and Leishmania spp IgG were detected positive. With the diagnosis of visceral leishmaniasis, seven doses of liposomal amphotericin B (L-AMB) 3 mg/kg/day were administered. The patient's clinical and laboratory findings improved and no relapse occurred. As a result, early diagnosis of VL can be achieved with increased awareness of physicians. Patients can recover without complications by being protected from unnecessary medical or surgical treatment

Keywords: Visceral Leishmaniasis, Systemic Lupus Erythematosus, Acute Renal Failure

Özet: Leishmania enfekte kum sinekleri ile memelilere aktarılan hücre içi bir parazittir. Kutanöz, visseral ve mukokutanöz leishmaniasis olmak üzere üç klinik formu bulunmaktadır. Tanısal beş temel özelliği ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, pansitopeni ve hipergammaglobulinemidir. Bu bulgularla otoimmün veya hematolojik hastalıklar ile karışabilmektedir. Burada endemik olmayan bir bölgede tanı konulan lupus nefriti ile karışan bir visseral leishmaniasis (VL) olgusu sunulmuştur. Kırkkdokuz yaşında erkek hasta ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, pansitopeni nedeniyle bölge hastanesinde bir süre takip edilmiştir. Daha sonra hematolojik malignite ve vaskülit öntanıları ile hastanemize sevk edilmiştir. Hastada malignite bulgusu saptanmamıştır. Akut böbrek yetmezliği gelişen hastada sistemik lupus eritematozis böbrek ve hematolojik tutulumu düşünülmüştür. Böbrek histopatolojisi fokal proliferatif nekrotizan glomerülonefrit olarak sonuçlanmıştır. Leishmania spp. PCR ve Leishmania spp IgG pozitif saptanmıştır. Visseral leishmaniasis tanısı ile yedi doz lipozomal amfoterisin B (L-AMB) 3 mg/kg/gün uygulanmıştır. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları düzelmiş, relaps gelişmemiştir. Sonuç olarak, hekimlerin farkındalığının artması ile VL'de erken tanıya ulaşılabilir. Hastalar gereksiz medikal ya da cerrahi tedaviden korunarak, komplikasyonsuz olarak iyileşebilir.

Anahtar Kelimeler: Visseral Leishmaniasis, Sistemik Lupus Eritematozis, Akut Böbrek Yetmezliği

ORCID ID of the author: ZK. [0000-0002-2658-4679](https://orcid.org/0000-0002-2658-4679), AMK. [0000-0002-0621-1963](https://orcid.org/0000-0002-0621-1963), GYT. [0000-0002-2186-492X](https://orcid.org/0000-0002-2186-492X),
CB. [0000-0002-9215-9769](https://orcid.org/0000-0002-9215-9769), MB. [0009-0003-2598-6785](https://orcid.org/0009-0003-2598-6785), HZ. [0000-0001-9872-0206](https://orcid.org/0000-0001-9872-0206) ET. [0000-0002-0866-1503](https://orcid.org/0000-0002-0866-1503)

Received 02.03.2024

Accepted 15.04.2024

Online published 29.04.2024

Correspondence: Zehra KARACAER - Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye e-mail: zehrakaracaer@yahoo.com

1. Giriş

Leishmania enfekte kum sinekleri (Phlebotomus, Lutzomia) tarafından kan emerken memelilere aktarılan hücre içi bir parazittir. Kum sineklerinde kamçılı, hareketli, promastigot, memelilerde mononükleer lenfositler (MNL) içerisinde yuvarlak veya oval amastigot formunda dimorfik hayat döngüsü yaşar (1). En sık kutanöz leishmaniasis (KL) görülmekle birlikte visseral (kala-azar) ve mukokutanöz leishmaniasis olarak üç farklı klinik form gelişmektedir. Nadiren kala-azar sonrası gelişen cilt lezyonlarını ifade eden “post kala-azar dermal leishmaniasis” de görülebilir (2). Leishmania enfeksiyonlarında inkübasyon süresi 3-8 aydır (10 gün - >1 yıl). Tanısal beş temel özelliği ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, pansitopeni ve hipergammaglobulinemidir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ne göre 2022 yılında 205 986 kutanöz, 12 842 visseral leishmaniasis (VL) tespit edilmiş, bu olguların da sırasıyla 2303 ve 421’inde relaps gelişmiştir. Mortalite sayıları yıllara göre değişmekle birlikte, 2014-2022 arasında saptanan VL olgularının 4008’inin mortal seyrettiği bilinmektedir (2).

Ülkemizde leishmaniasis epidemiyolojisi yıllar içerisinde değişim göstermiştir. Ok ve ark.(3) 2002 yılında VL en sık nedeninin *L.infantum* olduğunu, Ege, Orta Anadolu ve Akdeniz’de olguların sporadik olarak ortaya çıktığını ve en çok 11 yaşından küçük çocukların etkilendiğini bildirmiştir. Oysa 20 yıl sonra Özbel ve ark’nın (4) yaptığı bir derlemede ülkemizde *L. infantum* ile birlikte, *L. donovani* s.s., *L. tropica* ve *L. majör*’ün saptandığı, VL olgularının %42-68’inin 14 yaştan büyük ve çoğunlukla Adana, Antalya, Hatay, İzmir ve Denizli’den olduğu dikkati çekmiştir. Ülkemizin son yıllarda yoğun göç almasının epidemiyolojik değişimin nedeni olabileceği belirtilmiştir (5,6).

Dış göçler dışında doğal afetler de endemik bölgelerden diğer bölgelere önemli miktarda yer değişikliğine yol açmaktadır. Doğal afet bölgelerinde görevi nedeni ile geçici süre bulunması gereken kişiler de enfekte olarak geri dönebilir. Böylece endemik olmayan şehirlerdeki hekimler nedeni bilinmeyen ateş olgusu (7), myelodisplastik bir sendrom (8)

veya otoimmün bir hastalık (9) araştırırken VL ile karşılaşabilir. Burada sunulan olgu ile hem enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniği hem de diğer kliniklerde VL açısından farkındalığı arttırmak, Leishmaniasis hakkındaki önemli bilgileri hatırlatmak amaçlanmıştır.

2. Olgu Sunumu

Mersin’de yaşayan 49 yaşında erkek hasta halsizlik, yorgunluk, ateş ve gece terlemesi şikayetleri ile Aralık 2022’de hastaneye başvurmuştur. Kesin tanı konulamayan hastaya farklı ampirik antibiyotik tedavileri uygulanmış; şikayetlerinin artarak devam etmesi üzerine Mayıs 2023’de hastaneye yatırılmıştır. Pansitopeni, splenomegali (195 mm) saptanan hastada beş ayda yaklaşık 16 kg kilo kaybı oluşmuştur. Hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanmış, transfüzyon sonrası her iki alt ekstremitede peteşi gelişmesi üzerine hematolojik malignite ve vaskülit ön tanısı hastanemize sevk edilmiştir. Hastanın biyokimyasal ve radyolojik tetkikleri tablo 1’de özetlenmiştir.

Hastaya hematoloji kliniğinde hipersplenizm, malignite ön tanıları ile kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Alt ekstremitedeki döküntüler transfüzyona sekonder gelişen Henoch-Schönlein Purpurası olarak düşünülmüş, yapılan deri biyopsisi ile bu tanı doğrulanmıştır. Kemik iliği incelemesinde atipik mononükleer hücre ve plazma hücre infiltrasyonu izlenmemiştir. Bu süreçte her gün 40⁰ C’ye ulaşan ateş ve terlemeleri devam eden hasta febril nötropeni olarak değerlendirilmiş, ampirik piperasilin-tazobaktam fk 4x4,5 gr başlanmıştır. Hastada kreatin düzeylerinin yükselmesi, antinükleer antikörün indirekt floresan antikorda homojen paternde boyanması, kompleman C3 ve C4 seviyelerinde düşme, direkt coombs pozitifliği (3+) , Anti ds-DNA’nın 24,6 IU/ml saptanması ve 24 saatlik idrarda 798 mg/gün proteinüri görülmesi üzerine nefroloji ve romatoloji bölümlerince sistemik lupus eritematozis (SLE) böbrek ve hematolojik tutulumu düşünülerek 1 mg/kg prednizolon başlanmış ve hasta plazmafereze alınmıştır. Hastanın tüm kültürlerinde üreme saptanmamıştır. Bakteriyel ve viral serolojik ve moleküler testler negatif

sonuçlanmıştır. Protein elektroforezinde albümin bandında düşme, alfa-1 ve gama bandında yükselme gözlenmiştir. Hipersplenizm bulguları derinleşen hastaya splenektomi düşünülmüş, ancak steroid tedavisinin başlaması ile ertelenmiştir. Kemik iliğinin histopatolojik incelemesinde de malignite bulgusu saptanmayan hasta SLE nefriti ön tanısı ile nefroloji kliniğine nakil edilmiştir.

Böbrek histopatolojisinde fokal proliferatif nekrotizan glomerulonefrit gözlenen hastanın *Leishmania* spp. PCR ve *Leishmania* spp IgG (dipstick) testleri pozitif sonuçlanmıştır. Hastaya VL tanısı konulmuş ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğine

3. Tartışma

Leishmaniasis enfeksiyonlarının uzun kuluçka süresinin olması, nadir görülmesi, klinik tablonun birçok hastalıkla karışabilmesi, ilk başvurunun farklı kliniklere yapılması, olgumuzda olduğu gibi, VL'nin gözden kaçmasına yol açabilir. Değişen epidemiyolojik verilerimize göre Mersin'e komşu illerden olgu bildirimleri olması, erişkinlerde görülme sıklığının artması da düşünüldüğünde tipik bulgular nedeniyle VL daha önce ön tanılar arasına girebilirdi. Ancak birçok hekim olgumuzdaki gibi bulgularla öncelikle hematolojik hastalıkları veya ateş yüksekliği yapan diğer patolojileri düşünmekte ve bu tanılar için yapılan kemik iliği aspirasyonunda amastigotların görülmesi ile tesadüfen doğru tanıya ulaşmaktadır (7,8). Bizim olgumuzda kemik iliğinde parazitlerin saptanmaması tanı sürecinin uzamasına yol açmıştır. Kemik iliğinde %60-85 olasılıkla etken görülebilmektedir. Kemik iliği negatif VL olgularında çoğunlukla karaciğer dokusunda etken saptanabilmektedir (1). Ancak ek bir endikasyon olmadığı için olgumuza karaciğer biyopsisi yapılmamıştır.

Dolaşan immün komplekslerin oluşması ve romatoid faktör pozitifliği VL'nin seyrinde karşılaşılan olağan durumlardır; dolayısıyla tablo otoimmün hastalıklar ile karışabilmektedir (1,9). Hatta bu immün kompleksler immün aracılı hemolitik anemi, hemofagositik lenfositosis, lökositoklastik vaskülit oluşturabilmektedir (10-12). SLE tanısında kullanılan immünolojik

nakil alınmıştır. Kemik iliği ve böbrek biyopsi materyalleri patoloji laboratuvarı tarafından geriye dönük leishmania açısından tekrar değerlendirilmiş, ancak etken gözlenmemiştir. Lipozomal amfoterisin B (L-AMB) 3 mg/kg/gün dozunda ilk 5 gün, ek olarak 14 ve 21. günlerde uygulanmıştır. Tedavisinin 4.günü ateş gerilemiştir. Hastada *E.coli* kaynaklı ürosepsis gelişmiş, uygun tedavi ile kür sağlanmıştır. Takip boyunca hastada hemodiyaliz endikasyonu ortaya çıkmamıştır. Hasta Temmuz 2023'de ayaktan takip edilmek üzere taburcu edilmiştir. Hastanın tedavi sonrası kontrollerinde böbrek yetmezliği, hepatosplenomegali, pansitopeni altı ayda tamamen düzelmiş ve relaps gelişmemiştir (Tablo 1).

testlerin VL'de de pozitifliği hekimleri yanıltmaktadır. Bazı SLE olgularında yaşanan tablonun lupus alevlenmesi sanıldığı, ancak doğru tanının VL olduğu görülmektedir (13). Ayrıca SLE'yi taklit eden VL olgularına da rastlamak mümkündür (14). Burada yer alan olgunun mevcut bulgularla SLE düşündürmesi şaşırtıcı olmamıştır. Hatta eşlik eden böbrek yetmezliği de öncelikle lupus nefriti olarak değerlendirilerek bir süre prednizolon tedavisi uygulanmıştır.

Böbrek VL'de etkilenen organlardan biridir. Böbrek hasarından immün kompleks birikimi, T hücre adezyon moleküllerin aktivasyonu sorumlu tutulabilir. Sadece proteinüri, hematüri gibi patolojik idrar bulguları görülebileceği gibi akut böbrek hasarı, nefrotik sendrom, glomerulonefrit, akut intersitisyel nefrit, tübüler disfonksiyonlar da gelişebilir (15). Bizim olgumuzun da hastanemize başvurduğu dönemde kreatin yüksekliği başlamıştı. Histopatolojik olarak fokal proliferatif nekrotizan glomerulonefrit saptanan olgumuzda, steroid tedavisine yanıt alınmaması, VL tedavisi sonrasında proteinürinin gerilemesi ve kreatin değerlerinin normale gelmesi sonucunda bu patoloji SLE nefritinden ziyade VL'nin oluşturduğu immün yanıtı sekonder renal yetmezlik olarak kabul edilmiştir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma tekrarlamadığı için kontrol amaçlı böbrek biyopsisi yapılmamıştır.

Tedavi edilmeyen hastalarda malnutrisyon, ciddi anemi, hemorajiler veya sekonder enfeksiyonlara bağlı ölüm görülebilir (1).

Olgumuzun tanısı gecikmiş ve ürosepsis yaşanmış olsa da yeterli tedavi ile iyileşmiş, relaps gelişmemiştir.

Klasik beş bulgu ile klinik tanının pozitif prediktif değeri endemik bölgelerde yüksektir. Ancak bu yolla atipik prezentasyonda veya endemik olmayan bölgelerde klinik tanı zordur. Parazitolojik tanı için hastadan dalak, kemik iliği, lenf nodu aspirasyonu veya karaciğer biyopsisi gerekir. Dokuda Giemsa ve Wright boyasıyla amastigot aranır. Nicoll-Mc Neal-Novyi (NNN) besiyerinde kültür yapılarak veya PCR ile parazitin dokuda varlığı gösterilir (1). Olgumuzda parazit varlığı histopatolojik olarak gösterilememiş, kültür yapılamamıştır. Tanı için tekrar biyopsi yapmak ciddi trombositopeni nedeni ile riskli bulunarak serolojik ve moleküler yöntemlere başvurulmuştur.

Tanıda moleküler yöntemlerin sensitivitesi %93, spesifitesi %96 saptanmıştır. İmmünojenik testler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Anti-Leishmania antikorları semptomatik hastalarda yüksek titrede pozitifdir. Direkt aglutinasyon testi, rekombinant K39 testi sensitivite ve spesifitesi %90'dan yüksek olan tanı yöntemleri olarak kullanılmaktadır (1). Biz de ulusal referans laboratuvarında bulunan testler arasında Leishmania PCR ve anti-leishmania IgG ile tanıya ulaştık.

VL tedavisinde günümüzde L-AMB 3 mg/kg/gün, toplam yedi dozda uygulanır (1-5.günler, 14. ve 21. günler). Alternatif olarak beş değerli antimon bileşikleri, pentamidin isotiyonat, paromomisin veya miltefosin kullanılabilir (1). Olgumuz L-AMP ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş, nüks gelişmemiştir.

Tedavinin başarısı ve relapsları gösteren standart bir test yoktur. Klinik ve laboratuvar bulgulardaki düzelme kontrol edilir. Klinik bulgular tedavi ile hızla düzelir. Pansitopeni 2.haftada düzelmeye başlar, altı ayda normale döner. Hepatosplenomegali ise 3-6 ayda düzelir. Relaps genellikle primer tedaviden sonra 6 ay içinde oluşur (1). Olgumuzda L-AMP tedavisinin ilk dozları sonrası klinik bulgular hızla düzelmiş, laboratuvar bulguları birkaç hafta sonra normal düzeye gelmiştir. Karaciğer ve dalak da ilk altı ay içerisinde normal boyutlara ulaşmıştır.

4. Sonuç

VL hem yıpratıcı semptomlar ve komplikasyonlar nedeni ile hasta için hem de birçok hastalığa benzerliği sebebi ile hekim için yönetimi zor bir süreçtir. Öncelikle hekimlerin farkındalığının yüksek olması gerekmektedir. Günümüz koşullarında ön tanılarda yer aldığı takdirde VL için uygun tanı yöntemlerine ve tedaviye hızla ulaşmak mümkündür. Spesifik tedavi ile kısa sürede iyileşen hastalar birçok gereksiz medikal ya da cerrahi tedaviden korunmuş olmaktadır. Farkındalığın artırılması için ülke verilerinin güncel tutulmasına ve geniş çaplı olgu analizlerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Tablo 1. Olgunun biyokimyasal ve radyolojik tetkiklerinin takibi									
	15.05.2023	24.05.2023*	01.06.2023	19.06.2023***	11.07.2023 ****	31.08.2023	18.09.2023	24.10.2023	26.12.2023
Lökosit	930	1030	1180	490	4940	4760	4510	5670	6220
Hemoglobin(g/dl)	7,3	7,6	7,5	8	9,8	10,1	9,7	11,2	11,9
Platelet (hc/uL)	96000	94000	78000	45000	152000	138000	132000	155000	167000
Kreatin (mg/dl)	1,44	2,69	4,33	3,05	2,19	1,26	1,53	1,06	1,19
Albumin (g/dl)	2,9	2,8	3,4	2,9	3,4	4,5	4,3	4,5	5,1
CRP (mg/L)	53,2	42,3	3,5	132,8 **	14,9	2,32	13,26	1,93	1,46
Sedimantasyon(mm/h)	54		23	49	40	58		31	
Karaciğer (mm)	185	167			175			155	
Dalak (mm)	195	215			187			140	
<i>*prednizolon başlandı, **ürosepsis gelişti, ***Lipozomal-Amfoterisin B başlandı, ****taburcu, CRP: C-reaktif protein</i>									

KAYNAKLAR

1. Naomi E. Aronson, Nathaniel K. Copeland, and Alan J. Magill. *Leishmania Species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous, and Mucosal Leishmaniasis*. Editors: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th edition., Elsevier, Philadelphia. 2020:3321-3339.
2. Global leishmaniasis surveillance, 2022: assessing trends over the past 10 years. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9840-471-487>. publication date: 6 October 2023, Erişim: 5 Şubat 2024.
3. Ok UZ, Balcioglu IC, Taylan Ozkan A, Ozensoy S, Ozbel Y. Leishmaniasis in Turkey. *Acta Tropica*. 2002;84: 43-8.
4. Özbel Y, Töz S, Muñoz C, Ortuño M, Jumakanova Z, Pérez-Cutillas P, Maia C, Conceição C, Baneth G, Pereira A, Stede YV, Gossner CM, Berriatua E. The current epidemiology of leishmaniasis in Turkey, Azerbaijan and Georgia and implications for disease emergence in European countries. *Zoonoses Public Health*. 2022;69:395-07.
5. Karakuş M, Çizmeçi Z, Karabela ŞN, Erdoğan B, Nuray Güleç N. The impact of refugees on leishmaniasis in Turkey: a new Syrian/Turkish *Leishmania tropica* population structure described by multilocus microsatellite typing (MLMT). *Parasitology Research*. 2019; 118:2679-87
6. Eroglu F, Ozgoztasi O. The increase in neglected cutaneous leishmaniasis in Gaziantep province of Turkey after mass human migration. *Acta Tropica*. 2019;192: 138-43
7. Jaiteh MB, Çalık Başaran N, ÖzışıkL, Akman O, Hasanlı N, Tortop S, Özmen Çapın BB, Hüseyinova S, Üner A, İnkaya AÇ. Visceral Leishmaniasis in A Patient Presenting with Fever of Unknown Origin: A Case Report From a Low-endemic Region of Turkey. *Turkiye Parazit Derg* 2019;43(4):210-2
8. Neşe Yaralı, Tunç Fışgın, Feride Duru, Abdurrahman Kara. Myelodysplastic Features in Visceral Leishmaniasis. *American Journal of Hematology* . 2002;71:191-5.
9. Guzel Tunccan Ö, Tufan A, Telli G, Akyürek N, Pamukçuoğlu M, Yılmaz G, Hızal K. Visceral Leishmaniasis Mimicking Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cirrhosis, and Systemic Lupus Erythematosus Overlap. *Korean J Parasitol*. 2012; 50 (2): 133-6
10. Yaralı N, Hacisalihoglu S, Culha V, Altan O, Gurlek Gokcebay D. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Confusing Problem of the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018; 34(1):161-2
11. Çelik Ü, Leblebisatan G, Alhan E, Aksaray N. Immune Hemolytic Anemia in Association with Visceral Leishmaniasis. *J Pediatr Inf* 2007; 1: 36-8
12. Shumy F, Anam AM, Jalil Chowdhury MA. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis in visceral leishmaniasis. *Tropical Doctor* 2018; 48(1):38-40
13. Akkuzu G, Ozkara S, Ozgur DS, Karaalioglu B, Yıldırım F, Ayer M, Bes C. Visceral leishmaniasis in a patient with systemic lupus erythematosus: Dilemma in diagnosis and management. *Int J Rheum Dis*. 2023;26:769-73.
14. Bueno GCL, Koerich AT, Burg LB, Kretzer SL, Moral JAG, Pereira IA. Visceral leishmaniasis mimicking systemic lupus Erythematosus. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*. 2019; 52:e20180208
15. Clementi A, Battaglia G, Floris M, Castellino P, Ronco C, Cruz DN. Renal involvement in leishmaniasis: a review of the literature. *NDT Plus*. 2011; 4: 147-52.

Ethics

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: ZK, MAK, GYT, CB, MB, HZ, ET. Konsept: ZK. Tasarım: ZK. Veri Toplama veya İşleme: ZK, MAK, GYT, CB, MB, HZ, ET. Analiz veya Yorum: ZK, GYT, CB, HZ, ET. Literatür Taraması: ZK, CB,. Yazma: ZK, MAK, GYT, CB, MB, HZ, ET. **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

Case Report / Olgu Sunumu

Histopathological Findings and Differential Diagnosis of Endolymphatic Sac
Tumor: A Rare Case

Endolenfatik Kese Tümörünün Histopatolojik Bulguları ve Ayırıcı Tanısı: Nadir Bir Olgu

¹Ganime Çoban, ¹Nurhan Şahin, ²Mustafa Aziz Hatiboğlu, ³Ayşe Aralaşmak

¹Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Istanbul

²Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Istanbul

³Biruni University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Istanbul

- It was presented as an e-poster at the 28th National Pathology Congress.

Abstract: An Endolymphatic Sac Tumor is a locally aggressive tumour that grows slowly, is associated with Von-Hippel-Lindau disease and originates from the endolymphatic canal. A 64-year-old male patient presented with pain behind the ear and numbness in the cheek. The cranial magnetic resonance examination revealed a slow-growing, locally aggressive tumour originating from the endolymphatic canal, extending to the pontocerebellar angle and eroding the mastoid and temporal bones. The tumour consisted of glandular and papillary structures composed of a single layer of cuboidal cells. In addition to morphological findings, an endolymphatic sac tumour diagnosis was confirmed by positive staining for immunohistochemical markers such as Vimentin, NSE, EMA, PAX8, and Cytokeratin 7. Endolymphatic sac tumour is rare, even in Von Hippel-Lindau disease. Due to its location, slow growth, and locally aggressive nature, this diagnosis may be considered. However, due to its formation of tubular and papillary structures, the differential diagnosis should include thyroid papillary carcinoma, adenoma of the middle ear, papillary renal cell carcinoma, and papillary meningioma. Along with morphological findings, immunohistochemical stains for the diagnoses considered in the differential diagnosis will be instructive.

Keywords: Endolymphatic sac tumour, metastasis, PAX8, VHL, Immunohistochemistry

Özet: Endolenfatik kese tümörü, özellikle von Hippel-Lindau hastalığı ile ilişkili, endolenfatik kanaldan orjin alan, yavaş büyüyen lokal agresif bir tümördür. 64 yaşında erkek hasta, kulak arkasında ağrı ve yanakta his kaybı ile başvurdu. Kranial manyetik rezonans incelemesinde; sol akustik kanal ve orta kulakta yerleşen, mastoid ve temporal kemikleri erode eden pontoserebellar köşeye uzanan tümör mevcuttu. Tümör, glandüler ve papiller yapılar oluşturan, tek sıra kuboidal hücrelerden oluşmaktaydı. Morfolojik bulgular yanı sıra, Vimentin, NSE, EMA, PAX8, Sitokeratin 7 gibi immünohistokimyasal belirteçlerin pozitif boyanması ile endolenfatik kese tümörü tanısı verildi. Endolenfatik kese tümörü Von Hippel-Lindau hastalığında bile oldukça nadirdir. Tümörün yerleşim yeri, yavaş büyümesi ve lokal agresif özelliği nedeniyle bu tanı akla gelebilir. Fakat, tubuler ve papiller yapılar oluşturması nedeniyle ayırıcı tanıya, tiroid papiller karsinom, orta kulağın adenomu, papiller renal hücreli karsinom ve papiller meningiom alınmalıdır. Morfolojik bulgular ile birlikte, ayırıcı tanıda düşünülen tanılar için yapılacak immünohistokimyasal boyamalar yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Endolenfatik kese tümörü, metastaz, PAX8, VHL Sendromu, immünohistokimya

ORCID ID of the author: GÇ. [0000-0002-5779-6797](https://orcid.org/0000-0002-5779-6797), NŞ. [0000-0002-5039-1164](https://orcid.org/0000-0002-5039-1164),
MH. [0000-0002-4409-6337](https://orcid.org/0000-0002-4409-6337), AA. [0000-0001-8654-855X](https://orcid.org/0000-0001-8654-855X)

Received 11.12.2023

Accepted 18.04.2024

Online published 24.07.2024

Correspondence: Ganime ÇOBAN - Department of Pathology, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakıf University, Istanbul, Türkiye
e-mail: drgcoban@hotmail.com

1. Introduction

An endolymphatic sac tumour (ELST) is a neuroectodermal tumour originating from the epithelium responsible for the production and resorption of endolymph in the cochlea and semicircular duct. It is rare and sporadic, while it occurs in 6-15% of the patients with von Hippel-Lindau Disease (VHL) (1). Patients with ELST most commonly presented with tinnitus, facial nerve palsy and sensorineural hearing loss (2). The tumour has a slow-growing pattern but is locally aggressive, can erode the temporal bone and extend into the pontocerebellar angle (3).

2. Case Report

A 64-year-old male patient with a diagnosis of VHL was admitted to the neurosurgery clinic with a complaint of pain behind the left ear and

loss of sensation in the left cheek. The patient had left facial paralysis, while the rest of the neurological examination was unremarkable. Magnetic resonance imaging of the brain with contrast showed a 6,5 cm lesion in the left pontocerebellar angle, which extends into the left acoustic canal, left jugular bulb, middle ear cavity and the mastoid bone with compression to the pons and cerebellar hemisphere. The lesion destructed the petrous part of the temporal bone and surrounded the V4 segment of the left vertebral artery. The lesion also showed intracranial extension by destructing the tegmen tympani. There were also lesions in the right cerebellar hemisphere 5 mm and 3 mm in size with contrast enhancement (Figure 1,2).

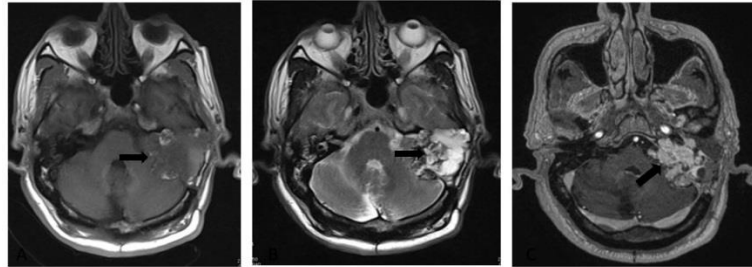


Figure 1. In the Axial T1A (A), T2A (B), and postcontrast fat-suppressed T1A (C) series,

T1A hypointense that extended into the local acoustic channel and left jugular bulb in the left pontocerebellar angle, T2A hyperintense, a postcontrast diffuse heterogeneous densely contrasted lobulated lesion that had a contour are

observed, respectively. The lesion extends into the left middle ear cavity and mastoid cells. Cystic necrosis in the mass lesion site draws attention. The tumour puts pressure on the pons and cerebellum from the lateral side.

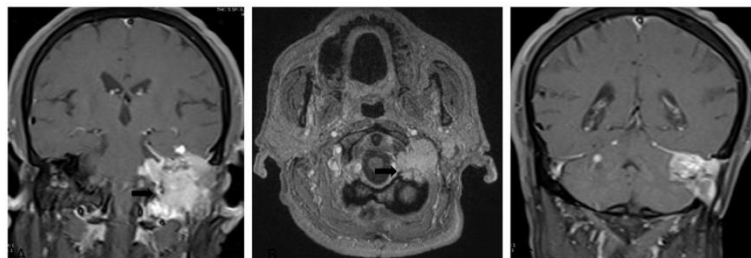


Figure 2. Coronal fat-suppressed postcontrast T1A image shows a lesion that extends intracranially by destroying the tegmen tympani. Dural involvement, thickening, and opacification are observed in the left temporal region of the lesion. In the left posterior temporal segment, the nodular enhancement in the subcortical region is continued (A). Axial fat-suppressed postcontrast T1A shows a lesion in the medial anteroinferior section extending to the cranial base (mass measured approximately 6,5x6 cm) (B). Coronal fat-suppressed post-contrast T1A image reveals a nodular contrast-enhanced lesion about 5 mm in diameter at the right superior cerebellar vermis level, enhancing contrast with a diameter of 3 mm. It is known that the patient was operated for hemangioblastoma in this localisation (C).

The patient's past medical history revealed hemangioblastoma in the cerebellar region 18 years ago, multifocal renal cell carcinoma 14 years ago, and choroidal plexus papilloma seven years ago. The patient's systemic physical examination was normal. The patient underwent surgical resection of the tumour located in the cerebellopontine angle. However, complete resection could not be performed since the tumour was quite infiltrative and surrounded the vessels. A postoperative MRI of the brain showed a residual tumour. Then, the patient

underwent Gamma Knife radiosurgery for the residual lesion.

Histopathological examination of the lesion showed a large area of fibro-hyalinised tissue with simple cubic-columnar, coarse, complex papillary structures with follicular epithelium and follicular tumour. The nucleoli were prominent and had clear and eosinophilic cytoplasm. The colloid-like compact eosinophilic material in which the follicle lumens were observed to have an eosinophilic appearance, and some parts with alterations were remarkable (Figure 3).

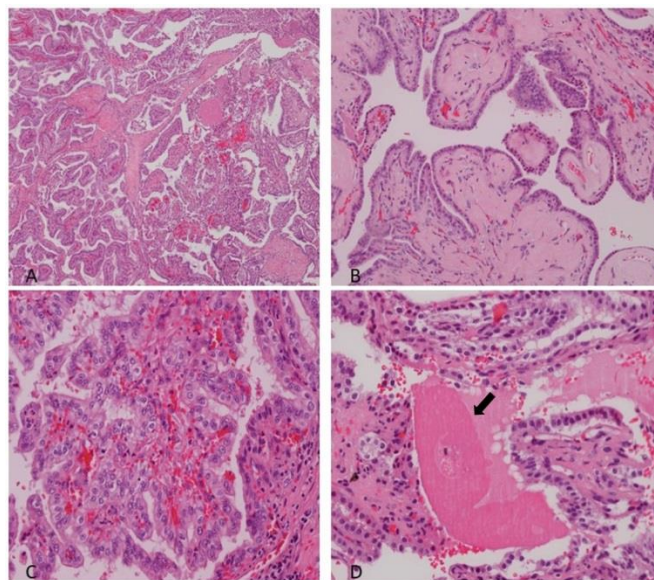


Figure 3. Tumoral tissue forming coarse short papillary structures in histological examination (A, HEx200), Rough papillary structures paved with a simple cuboidal epithelium (B, HEx100), Tumoral cells with prominent nuclei, centrally located nuclei and eosinophilic cytoplasm(C, HEx100), Colloid-like material between papillary structures in compact eosinophilic appearance (D, HEx200).

Significant pleomorphism and atypical mitosis were not detected in the tumour cells. Inflammatory cell infiltration, vascular proliferation and hemosiderin pigment were observed around the tumour. In addition, cartilage structure, keratinised epithelium and durable fibro-hyalinized tissue were present in the surrounding tissue. ELST, adenoma of the middle ear, thyroid papillary carcinoma metastasis, renal cell carcinoma metastasis, papillary meningioma, paraganglioma and choroid plexus tumours were included in the

differential diagnosis. In immunohistochemical examination, positive staining was obtained in tumoral tissue by using Vimentin, Cytokeratin 7, NSE, Cytokeratin 5/6, EMA, PAX8 (Figure 4), and negative staining was seen by using TTF-1, Tyroglobulin, S100, Chromogranin, Synaptophysin, AMACR, RCC, CD10. Although PAX 8 was positive, renal cell carcinoma metastasis was excluded with RCC, AMACR and CD10 negativity and thyroid papillary carcinoma with thyroglobulin and TTF-1 negativity.

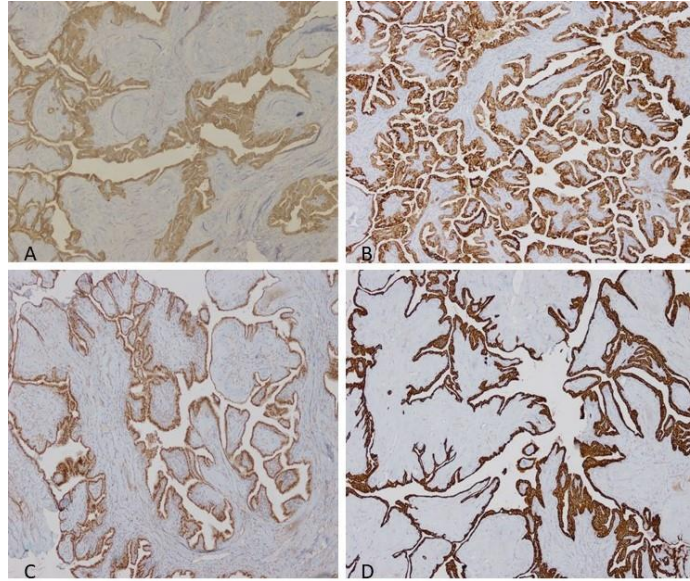


Figure 4. The tumour cells were diffusely and firmly positive for NSE (A,x100), Epithelial membrane antigen immunostaining (B, x200), and Pax-8 immunostaining (C, x100). Cytokeratin 7 immunostaining (D, x100).

The predominance of papillary structures, the absence of the pattern of Zellballen, the presence of colloid-like material, Chromogranin, Synaptophysin and S100 negativity were excluded from the paraganglioma.

The histomorphological findings and immunohistochemical markers of the tumour were evaluated, and the endolymphatic sac papillary tumour was diagnosed. The patient's medical history of VHL also supported this diagnosis.

3. Discussion

VHL is an autosomal dominant syndrome that can affect many organs, such as the central nervous system, kidneys, pancreas, adrenals, and genitourinary system. One in 36000 live births is involved (4). In VHL disease, hemangioblastoma (60-80%) is the most common in the central nervous system, while the incidence of ELST is 6-15% (5). ELST is a slow-growing tumour with low malignancy features, whereas this is a locally aggressive tumour (6). It was first described by Hassand et al. in 1984 (7). Sporadic cases are rare. It is usually unilateral, and there is no gender difference. VHL-associated ELSTs are bilateral, and the risk for women is twice as high (8).

ELST often gives clinical signs in the 5th decade. The most common symptoms are sensorineural hearing loss, tinnitus, and dizziness. Other symptoms may occur related to involved cranial

nerves as the tumour can reach large dimensions and move up to the base of the head and pontocerebellar corner (6,8). In our case, the tumour extended into the external auditory canal, and there was pain in the back of the ear and sensory loss in the face.

Histopathologically, the tumour consists of tubular and papillary structures. Papillary structures are coarse and thick. Cells are usually cuboidal and columnar, with a hyperchromatic nucleus and clear-slightly eosinophilic granular cytoplasm. Tubul lumens contain eosinophilic colloid-like material in a compact appearance. In the surrounding tissue, lymphoplasmacytic inflammatory cells, histiocytes with foamy cytoplasm, cholesterol clefts, bleeding, and congestion are usually observed. A small biopsy specimen from this region may not represent the lesion. ELST may be considered due to its location, especially in a patient with a known history of VHL. Still, similarities in morphological appearance and exclusion of lesions in differential diagnosis are essential for the treatment (1,2,9).

The differential diagnosis included primarily papillary and follicular carcinoma of the thyroid. Although there are morphological similarities, immunohistochemical evaluation is valuable in the discrimination of TTF-1 and thyroglobulin negativity in ELST. The PAX 8 marker, which may exert positive staining in thyroid tumours, also shows positive staining in 85% of the

patients with ELST, according to Thompson et al. Similarly, in our case, diffuse nuclear-positive staining was detected with PAX 8 (1).

Another vital tumour in the differential diagnosis is RCC. RCC has been recently identified in many subtypes; the absence of colloid-like material, positive staining with AMACR, CD10 and RCC as immunohistochemically, and negative reaction with neuronal markers such as NSE are essential in the differential diagnosis. The risk of metastasis should be kept in mind, as RCC is common, especially in patients with VHL. PAX-8 and carbonic anhydrase staining in RCC and ELST have no role in differentiation (1). In our case, multifocal renal cell carcinoma was diagnosed years ago. Metastasis was excluded as no staining was observed with CD10, AMACR, and RCC used for differentiation. The middle ear adenoma, which should be considered in differential diagnosis, is of neuroectodermal origin and has morphological similarities with ELST. Distinction by immunohistochemical staining is not possible. However, middle ear adenoma is not aggressive and is usually found to be self-limited (10). There is no colloid-like

material in papillary meningioma nor positive staining with NSE, PAX8. Choroid plexus papilloma and paraganglioma are also included in the differential diagnosis (1,9).

Complete resection is vital for the treatment of ELST. However, complete resection is usually impossible, given that the tumour is primarily invasive. Also, recurrence was reported in 50% of the patients who underwent radiotherapy after incomplete resection and in 20% of those who underwent complete resection in one year (11). Therefore, the role of postoperative radiotherapy is still unclear (11). Gamma knife radiosurgery has been suggested to help reduce recurrence rates in the postoperative period (12).

In conclusion, ELST is quite rare. Although the tumour location, presence of VHL history, and histomorphological findings suggested ELST, this had a wide range of histopathological differential diagnoses. The diagnosis of ELST should be kept in mind in such cases, and necessary immunohistochemical stainings should be performed.

REFERENCES

1. Thompson LDR, Maglioca KR, Andreasen S, Kiss K, Rooper L, Stelow L, Wenig BM, Bishop JA. CAIX and pax-8 Commonly Immunoreactive in Endolymphatic Sac Tumors: A Clinicopathologic Study of 26 Cases with Differential Considerations for Metastatic Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Patients. *Head Neck Pathol.* 2019;13: 355-363.
2. Schnack DT, Kiss K, Hansen S, Miyazaki H, Bech B, Thomasen PC. Sporadic Endolymphatic Sac tumor-A Very Rare Cause of Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness. *J Int adv Otol.* 2017;13: 289-91.
3. Asano K, Sekiya T, Hatayama T, Tanaka M, Takemura A, Suzuki S, Kubo O, Ishihara Y. A case of endolymphatic sac tumor with long-term survival. *Brain Tumor Pathol.* 1999;16: 69-76.
4. Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *Eur J Can.*1994; 30:1987-90
5. Varshney N, Kebede AA, Owusu-dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *Journal of Kidney Cancer and VHL.*2017; 4: 20-29.
6. Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011;19: 617-23.
7. Hassard AD, Boudreau SF, Cron CC. Adenoma of the endolymphatic sac. *J Otolaryngol.* 1984;13: 213-6.
8. Sun YH, Wen W, Wu JH, Song JM, Guan H, Wang KX, Xu MQ. Endolymphatic sac tumor:case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2012;7: 36.
9. Önder S, Güler G, İnci S, Ruacan Ş, Söylemezoğlu F. Pontocerebellar açılı tümörlerinin histopatolojik ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir antite: Endolenfatik kese tümörü. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2001;11: 226-230
10. Du J, Wang J, Cui Y, Zhang C, Li G, Fang J, Yue S, Xu L. Clinicopathologic study of endolymphatic sac tumor (ELST) and differential diagnosis of papillary tumors located at the cerebellopontine angle. *Neuropathology.* 2015;35: 410-20.
11. Hussein ST, Piccirillo E, Taibah A, Paties CT, Almutai T, Sanna M. The Gruppo Otologic experience of endolymphatic sac tumor. *Auris Nasus Larynx.* 2013;40:25-31.
12. Poletti AM, Dubey SP, Colombo G, Cugini G, Mazzonia A. Treatment of endolymphatic sac

tumour (Papillary adenocarcinoma) of the temporal bone. Reports of Practical oncology

and radiotherapy. 2016;21:391-394.

Ethics

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: MAH. Concept: GÇ, NŞ. Design: GÇ. Data Collection or Processing: GÇ, AA. Analysis or Interpretation: NŞ, GÇ, MAH. Literature Search: GÇ. Writing: GÇ, MAH,

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Case Report / Olgu Sunumu

Understanding Igg4 Related Orbital Disease: A Rheumatologist's Perspective
Olgu Romatoloji Pratiğinde IgG4 ilişkili Orbital Hastalı

Dilara Bulut Gökten, Rıdvan Mercan

Tekirdag Namik Kemal University, Department of Rheumatology, Tekirdag, Türkiye

Abstract: Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is also known as IgG4-related systemic disease, hyper-IgG4 disease, IgG4-related autoimmune disease. It is a multi-organ, fibro-inflammatory condition with tumefactive lesions of unknown etiology and characteristic histopathological features. It can affect all orbital tissues, including the lacrimal glands and extraocular muscles. A 52-year-old female patient, presented with complaints of swelling above her right eye. After undergoing a contrast-enhanced MRI, she had a biopsy. Consequently, the pathological findings were reported as consistent with IgG4-related sclerosing disease. The patient was initially prescribed corticosteroid therapy, followed by methotrexate and azathioprine treatment, which successfully stabilized her condition. Since the disease can affect almost all organs and systems, it is crucial for clinicians to have knowledge about early diagnosis and employ a multidisciplinary approach in patient management.

Keywords: IgG4 related disease, IgG4 related orbital disease, IgG4, eye

Özet: İmmünoglobulin G4 ile ilişkili hastalık (IgG4-RD), IgG4 ile ilişkili sistemik hastalık, hiper-IgG4 hastalığı, IgG4 ile ilişkili otoimmün hastalık olarak da bilinir. Etiyolojisi bilinmeyen ve karakteristik histopatolojik özelliklere sahip tümefaktif lezyonlarla karakterize, birden fazla organ tutulumu ile seyredabilen, fibroinflamatuvar bir durumdur. Lakrimal bezler ve göz dışı kaslar da dahil olmak üzere tüm orbita dokularını etkileyebilir. 52 yaşında kadın hasta, sağ gözünün üstünde şişlik şikayetiyle başvurdu. Kontrastlı MR çektiirdikten sonra biyopsi yapıldı. Sonuç olarak patolojik bulguların IgG4'e bağlı sklerozan hastalık ile uyumlu olduğu bildirildi. Hastaya başlangıçta kortikosteroid tedavisi verildi, ardından metotreksat ve azatioprin tedavisi uygulandı ve bu tedavi, durumunu başarılı bir şekilde stabilize etti. Klinik pratikte bu hastalık neredeyse tüm organ ve sistemleri etkileyebildiğinden, klinisyenlerin erken tanı konusunda bilgi sahibi olması ve hasta yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım benimsemesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Igg4 İlişkili Hastalık, Göz, Igg4 İlişkili Orbital Hastalık, Igg4

ORCID ID of the author: [DBG.0000-0002-9226-7532](https://orcid.org/0000-0002-9226-7532), [RM.0000-0003-1537-2192](https://orcid.org/0000-0003-1537-2192)

Received 22.05.2024

Accepted 02.07.2024

Online published 01.08.2024

Correspondence: Dilara BULUT GÖKTEN-Tekirdag Namik Kemal University, Department of Rheumatology, Tekirdag, Türkiye
e-mail: dilarabulutgokten@gmail.com

1. Introduction

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a rare, multisystemic chronic fibroinflammatory disease that was identified in the 21st century. It is characterized by extensive tissue fibrosis, lymphoplasmacytic cell infiltration, sclerosing inflammation, and the widespread presence of IgG4-positive plasma cells in the tissue(1). IgG4-RD was first described as a distinct entity in 2001. At that time, it was reported to affect specific organs such as the pancreas and biliary system, and was associated with an increase in IgG4 levels in the blood. However, in 2003, Kamisawa et al. demonstrated that this disease progresses with systemic multiorgan involvement(2). The etiology of the disease is not yet clear. It progresses with relapsing-remitting attacks, and, therefore, if these attacks are not controlled with treatment, the disease may cause permanent damage.

The disease may clinically present with endocrine dysfunction, visual impairment, jaundice, and loss of sexual function(3). Many patients present with simultaneous yet unsynchronized multiorgan involvement. The 2019 ACR-EULAR classification criteria, widely accepted for diagnosing the disease, define pathological involvement and evidence of clinical and radiological findings in one of the eleven potentially affected organs. These criteria specify tumor-like formations or organ growth, accompanied by inflammation with lymphoplasmacytic infiltrates(4). In patients who do not meet these diagnostic criteria, organ-specific criteria are utilized, and pathological diagnosis becomes paramount in cases of organ involvement. From the perspective of eye involvement, literature describes that it can affect all orbital tissues, including the lacrimal glands and extraocular muscles. Patients often present with either a well-circumscribed orbital mass or diffuse involvement of the orbital fat tissue(5). The most common form of IgG4-related orbital disease is dacryoadenitis, with reported cases extending to the orbital apex and even involving the cavernous sinus(6).

In this case report, we discuss a female patient with IgG4-related orbital disease (IgG4-ROD), who presented at our rheumatology

outpatient clinic exhibiting redness and swelling of the right eye.

2. Case Report

A 52-year-old female patient, with no known prior diseases and not on regular medication, presented at an external center with complaints of swelling above her right eye and redness in the right eye, persisting for two months. She was prescribed symptomatic eye drops; however, her symptoms did not improve with this treatment. Afterward, the patient underwent a contrast-enhanced orbital magnetic resonance imaging (MRI). The MRI showed lacrimal gland enlargement in the right orbital upper outer quadrant, along with involvement of the lateral rectus muscle. Inflammatory processes in the lacrimal gland were also noted. (figure 1) After the MRI, a biopsy was taken from the involved area of the patient's right eye, and the sample was sent for pathological analysis. The pathology report indicated lacrimal gland islets with intense inflammation, characterized by plasma cells against a notably sclerotic background with a storiform pattern in some areas. Additionally, cellular infiltration was observed in the immunophenotypic examination and tested positive for IgG4. Consequently, the findings were reported as consistent with IgG4-related sclerosing disease. The patient was subsequently referred to our rheumatology outpatient clinic to assess for potential systemic involvement related to her eye condition. Upon arrival, she reported no history of arthralgia or arthritis. Physical examination revealed swelling above the right eye and redness in the right eye. (figure 2) Laboratory tests were conducted. The results were as follows: anti-nuclear antibody (ANA) was negative, C-reactive protein (CRP) was 8.68 mg/L (normal range: 0-5 mg/L), and the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 37 mm/h (normal range: 0-20 mm/h). Tests for rheumatoid factor (RF), anti cyclic citrullinated peptide (CCP), and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) were all negative. Additionally, a subgroup study of IgG levels was performed. The IgG4 level was 0.502 mg/mL (0.03-2.01 mg/mL), and total IgG was 13.7 g/L (7.67-15.9 g/L). A positron emission tomography-computed

tomography scan was performed on the patient to assess for systemic involvement. No abnormalities indicative of systemic IgG4 RD were detected. Subsequently, the patient was prescribed corticosteroid therapy at a dosage of 1 mg/kg for IgG4-ROD and continued this treatment for approximately one month. Following the corticosteroid treatment, muscle pains developed, prompting a titration of the treatment. When the swelling in the patient's eye did not respond to corticosteroids, methotrexate at a dose of 15 mg per week was initiated as an immunosuppressive treatment. Subsequently, when the patient developed mucositis from the methotrexate, the medication was discontinued. The patient was then started on

azathioprine during subsequent follow-up. After the corticosteroid treatment was titrated, maintenance therapy continued at 4 mg/day. During follow-up, the treatment elicited a positive response and significant reduction in the patient's eye swelling was observed. In the MRI conducted seven months after the initial scan, the borders of the previously observed infraorbital lesions on the right side were indistinguishable. (figure 3) The patient has been treated with azathioprine and corticosteroids for six months and is under the joint care of rheumatology and ophthalmology clinics. Significant shrinkage of the mass above the right eye and resolution of the redness have been observed. (figure 4)

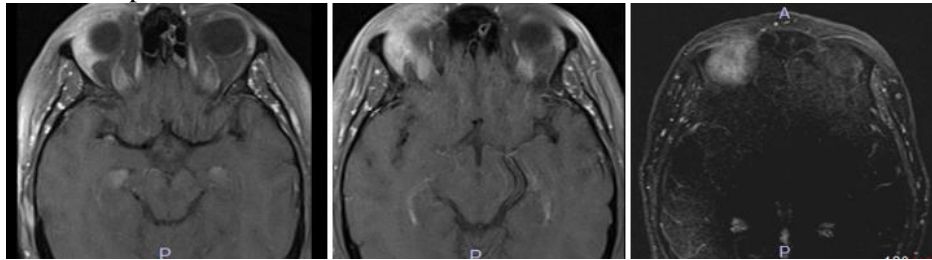


Figure 1. MRI images of our patient revealing inflammatory processes and lacrimal gland enlargement along with involvement of the lateral rectus muscle.



Figure 2. Swelling above the right eye.

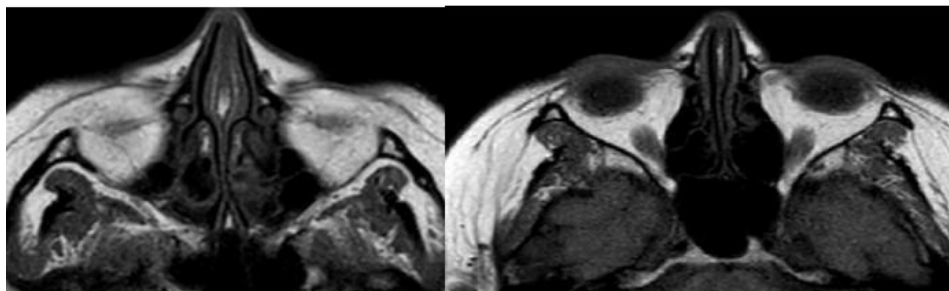


Figure 3. MRI revealing the borders of the previously observed infraorbital lesions on the right side were indistinguishable.



Figure 4. Significant shrinkage of the mass above the right eye.

3. Discussion

In this case report, we share our experiences with IgG4-ROD through the lens of rheumatology. A review of the literature to date indicates that the prevalence of IgG4-ROD in the context of IgG4-RD ranges from 4% to 34%(6-8). In patients with a multisystemic inflammatory condition, it may lead to ocular complications including uveitis, uveal masses, periorbital swelling, and scleritis. The lacrimal gland is most commonly affected by ophthalmic involvement. This presentation is often accompanied by soft tissue involvement around the orbit, involvement of the extraocular muscles, the trigeminal nerve, and the sclera.

In a multicentric study conducted in France, 25 patients were examined, with 68% exhibiting lacrimal gland involvement(9). Additionally, in this series, 58% of the patients had bilateral eye involvement, which commonly occurred in the presence of dacryoadenitis. In our case, the patient's primary complaint involved swelling around the eyes, with unilateral eye involvement mainly affecting the lacrimal gland. In another case from the United States, a patient had left submandibular gland enlargement associated with the disease(10). However, in our case, there was no lymph node enlargement. In that patient, MRI images showed diffuse enlargement of the lacrimal glands and extraocular muscles, similar to what we observed in our case. For treatment, they first performed surgery and then used oral corticosteroids post-operatively. A dramatic response was achieved with corticosteroids, but in our patient, corticosteroids were not

sufficient, and we had to use additional immunosuppressive treatments.

A 42-year-old male patient from the United Kingdom (UK) presented with reduced vision in his right eye. In contrast, our patient did not experience any vision impairment. For the UK patient, clinicians performed a lateral orbitotomy for surgical excision, followed by imaging to assess systemic involvement; this patient did not have any systemic signs, similar to ours. No drug treatment was administered in that case(11). Another case from the UK described in the literature involved a patient with non-lacrimal IgG4-related orbital disease concurrent with IgG4-related mastitis(12). This patient also exhibited swelling and redness around the eye, similar to our case, but the lacrimal gland was not affected. For their patient, clinicians used corticosteroids and performed surgery. However, in our case, we did not perform surgery.

Tissue biopsy remains the gold standard for diagnosing IgG4-ROD. Diagnostic criteria include the presence of more than 10 IgG4-positive cells per high-power field, typical storiform fibrosis, and obliterative phlebitis. Additionally, the ratio of IgG4-positive cells to IgG-positive plasma cells must exceed 40%(13). A limitation of these pathological findings is that storiform fibrosis is relatively rare(14). In some cases documented in the literature, a diagnosis of probable IgG4-ROD is made when the ratio of IgG4-positive cells to IgG-positive cells is below 40%. In our case, sporadic areas of storiform fibrosis were observed, and the number of IgG4-positive cells reached as high as 110 in some areas. The IgG4 to IgG cell ratio was 60%. Based on

these findings, our case was classified as definite IgG4-ROD.

Accurate diagnosis of IgG4-ROD using imaging is essential for optimal clinical management and appropriate treatment adaptation. Nevertheless, IgG4-ROD presents structural imaging features similar to other causes of orbital inflammation, making accurate diagnosis challenging(15). Although infraorbital nerve infiltration is a highly suggestive indicator of IgG4-ROD, its sensitivity is low(16). Diffusion-weighted imaging (DWI) has demonstrated promising results in diagnosing orbital lesions, effectively distinguishing between benign and malignant lesions(17). Clinicians should carefully evaluate to distinguish other causes of orbital inflammation from IgG4-ROD to ensure proper treatment.

The primary treatment for IgG4-ROD is systemic corticosteroids. The literature recommends initiating treatment at a dosage of 0.6 mg/kg and reducing the dose by 10% every two weeks(18). The initial response to steroid treatment shows a remission rate of 90%. However, relapse occurs in approximately 30% of cases when the steroid dosage is reduced or discontinued(19). However, myopathy developed in our patient following steroid treatment, prompting an adjustment to a lower maintenance dose. In cases of steroid resistance or relapse, the literature reports alternative agents such as methotrexate, azathioprine, and mycophenolate mofetil. It has been reported that anti-CD20 therapy can be effectively used as a third-line treatment(20). In the literature concerning conventional disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), methotrexate and azathioprine are frequently reported as first-line treatments following steroids. However, the efficacy of azathioprine remains controversial, as it is reported to be effective in only a small percentage of patients(19). However, after observing side effects from methotrexate and muscle pain associated with steroids, we

incorporated azathioprine into our treatment regimen. We continue to monitor our patient's progress with this therapy, noting both clinical and radiological improvements.

In cases diagnosed with IgG4-ROD, a high incidence of systemic IgG4-related disease is observed. According to the literature, systemic involvement is reported in 14% of cases with unilateral eye involvement and 79% of cases with bilateral eye involvement(21). In such cases, the most common sites of extraocular involvement are the salivary glands and lymph nodes. Given the frequency of extraocular manifestations, thorough investigation for systemic involvement is strongly recommended. The primary reason our patient was referred by her ophthalmologist was to assess for systemic involvement. Consequently, our nuclear medicine imaging did not reveal any pathology indicative of systemic disease.

A relationship between IgG4-ROD and lymphoma has been noted in the literature. For this reason, long-term follow-up is recommended for these patients. We manage our patient's care in a multidisciplinary approach, involving both ophthalmology and rheumatology, to monitor for any potential developments(22, 23).

4. Conclusion

Given that IgG4-ROD is both rare and a relatively recent topic, clinicians often find it challenging to diagnose and formulate treatment plans, especially when patients present with atypical manifestations such as ocular masses, uveitis, scleritis, and conjunctival infiltration. This entity should be considered in every patient presenting with chronic, recurrent, and multisystemic fibro-inflammatory diseases. Corticosteroids are the initial step in treatment, and depending on the patient's clinical presentation, immunosuppressives may also be utilized. Long-term multidisciplinary follow-up is essential to monitor for potential complications.

REFERENCES

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366(6):539-51.
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related

- autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003;38(10):982-4.
3. Wang N, Zhu P, Xiang Y, Tao L, Huang T, Feng Z. IgG4-related autoimmune pancreatitis and sclerosing cholangitis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(17):e37922.
 4. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):7-19.
 5. McNab AA, McKelvie P. IgG4-Related Ophthalmic Disease. Part II: Clinical Aspects. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2015;31(3):167-78.
 6. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(6):806-17.
 7. Takuma K, Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Igarashi Y. Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Intern Med.* 2010;49(6):529-33.
 8. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2006;41(12):1197-205.
 9. Ebbo M, Patient M, Grados A, Groh M, Desblaches J, Hachulla E, et al. Ophthalmic manifestations in IgG4-related disease: Clinical presentation and response to treatment in a French case-series. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(10):e6205.
 10. Kutzscher AE, Silkiss RZ. IgG4-related disease presenting with profound bilateral orbital and adnexal inflammation. *American Journal of Ophthalmology Case Reports.* 2023;29:101782.
 11. Rajak SN, Eldredge TA, Rashid F, Brittain GP. IgG4-related orbital disease mass lesion. *Can J Ophthalmol.* 2016;51(2):e70-2.
 12. Farooq TA, Mudhar H, Sandramouli S. A case of non-lacrimal immunoglobulin G4 (IgG4)-related orbital disease with mastitis. *Orbit.* 2016;35(1):16-9.
 13. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol.* 2021;31(3):529-33.
 14. Andrew N, Kearney D, Selva D. IgG4-related orbital disease: a meta-analysis and review. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(8):694-700.
 15. Ohshima K-i, Sogabe Y, Sato Y. The usefulness of infraorbital nerve enlargement on MRI imaging in clinical diagnosis of IgG4-related orbital disease. *Japanese journal of ophthalmology.* 2012;56:380-2.
 16. Soussan JB, Deschamps R, Sadik J, Savatovsky J, Deschamps L, Puttermann M, et al. Infraorbital nerve involvement on magnetic resonance imaging in European patients with IgG4-related ophthalmic disease: a specific sign. *European radiology.* 2017;27:1335-43.
 17. Ren J, Yuan Y, Wu Y, Tao X. Differentiation of orbital lymphoma and idiopathic orbital inflammatory pseudotumor: combined diagnostic value of conventional MRI and histogram analysis of ADC maps. *BMC Medical Imaging.* 2018;18:1-8.
 18. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2017;27(5):849-54.
 19. Detiger SE, Karim AF, Verdijk RM, van Hagen PM, van Laar JAM, Paridaens D. The treatment outcomes in IgG4-related orbital disease: a systematic review of the literature. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(5):451-9.
 20. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688-99.
 21. Wu A, Andrew NH, McNab AA, Selva D. Bilateral IgG4-related ophthalmic disease: a strong indication for systemic imaging. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(10):1409-11.
 22. Ohno K, Sato Y, Ohshima K-i, Takata K, Miyata-Takata T, Takeuchi M, et al. A subset of ocular adnexal marginal zone lymphomas may arise in association with IgG4-related disease. *Scientific Reports.* 2015;5(1):13539.
 23. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int.* 2008;58(8):465-70.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Ethics

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: DBG. Concept: DBG, RM. Design: DBG. Data Collection or Processing: DBG. Analysis or Interpretation: DBG, RM. Literature Search: DBG. Writing: DBG.

Review / Derleme

Uygulamalı ve Klinik Psikolojide Yazı Terapisinin Kullanımı
Use of Writing Therapy in Applied and Clinical Psychology

Fatih Bal

Sakarya Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye

Abstract: Writing can facilitate existential change by helping individuals to address existential issues within themselves. Writing can help the individual to recognize and revise dysfunctional thought patterns and find a new perspective about themselves and their life. Writing therapy can encourage self-analysis in existential crises and support the search for meaning and existential reframing. Writing can help in the self-healing process by reducing feelings of powerlessness as a result of trauma. Writing therapy can be used as a tool to manipulate and reshape traumatic events, enabling the transfer of emotional truths. In the Turkish literature, there are no studies on the use of writing therapy in applied and clinical psychology. Writing therapy is a form of therapy that uses the act of writing to address emotional, psychological and physical problems. Different techniques are used and can be done independently or with a therapist. It can provide emotional healing, mental growth and personal development. The aim of this study is to examine the potential applicability of writing therapy. In the study, the "document review-literature review" method was used as a data collection method. Writing therapy is an effective method for coping with mental disorders. It has positive effects on post-traumatic stress, anxiety, depression, obsessive-compulsive disorder, grief and loss, substance abuse, eating disorders, interpersonal relationship problems, communication skill problems and low self-esteem. The short-term effects of writing therapy can sometimes be feelings of discomfort or negative mood, but in the long term it can provide many mental and physical health benefits. Writing therapy represents an effective method of psychotherapy that can help individuals who have difficulty expressing their emotions and is an effective, feasible and affordable therapy option for a range of psychopathology issues in clinical psychology. However, more research is needed on how long-lasting the effects of writing therapy are.

Keywords: Therapy, Psychotherapy, Writing therapy

Özet: Yazma, bireyin kendi içindeki varoluşsal sorunları ele almasına yardımcı olarak, varoluşsal değişimi kolaylaştırabilir. Yazma, bireyin işlevsiz düşünce kalıplarını fark etmesine ve gözden geçirmesine, kendisi ve yaşamı hakkında yeni bir perspektif bulmasına yardımcı olabilir. Yazı terapisi, varoluşsal krizlerde bireyin öz analizini teşvik ederek anlam arayışını ve varoluşsal yeniden çerçevelemeyi destekleyebilir. Yazmak, travma sonucu oluşan güçsüzlük duygusunu azaltarak kendi kendini iyileştirme sürecinde yardımcı olabilir. Yazı terapisi, travmatik olayları manipüle etmek ve yeniden şekillendirmek için bir araç olarak kullanılarak, duygusal gerçekleri aktarmayı sağlar. Türkçe alan yazına bakıldığında uygulamalı ve klinik psikolojide yazı terapisinin kullanımı hakkında çalışmaya rastlanmamaktadır. Yazı terapisi, duygusal, psikolojik ve fiziksel sorunları ele almak için yazma eylemini kullanan bir terapi şeklidir. Farklı teknikler kullanılır ve bağımsız veya terapist eşliğinde yapılabilir. Duygusal iyileşme, zihinsel büyüme ve kişisel gelişim sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı yazı terapisinin potansiyel uygulanabilirliğini incelemektir. Araştırmada veri toplama yolu olarak, "belge tarama- literatür tarama" yönteminden yararlanılmıştır. Yazı terapisi, ruhsal bozukluklarla baş etmek için etkili bir yöntemdir. Travma sonrası stres, anksiyete, depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, yas ve kayıp, madde bağımlılığı, yeme bozuklukları, kişilerarası ilişki sorunları, iletişim becerisi sorunları ve düşük öz saygı gibi durumlar üzerinde olumlu etkileri vardır. Yazı terapisinin kısa vadeli etkileri bazen rahatsızlık hissi veya olumsuz ruh hali olabilir, ancak uzun vadede birçok zihinsel ve fiziksel sağlık yararı sağlayabilir. Yazı terapisi, duygularını ifade etmekte güçlük çeken bireylere yardımcı olabilecek etkili bir psikoterapi yöntemini temsil etmekte ve klinik psikolojideki bir dizi psikopatoloji sorunu için etkili, uygulanabilir ve ekonomik bir terapi seçeneğidir. Bununla birlikte, yazı terapisinin etkilerinin ne kadar uzun süreli olduğu konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Terapi, Psikoterapi, Yazı terapisi

ORCID ID of the author: FB. [0000-0002-9974-2033](https://orcid.org/0000-0002-9974-2033)

Received 03.07.2024

Accepted 09.08.2024

Online published 13.08.2024

Correspondence: Fatih BAL - Sakarya Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye
e-mail: fatihbal@sakarya.edu.tr

1. Giriş

Yazı terapisi, duygusal iyileşmeyi kolaylaştıran ve duygusal karmaşıklıkları anlamayı ve bunlara uyum sağlamayı teşvik eden bir metodolojiyi temsil eder (1). Yazı terapisi, klinik müdahalelerde kullanılan bir ifade terapisi biçimidir. İyileşmeyi ve kişisel gelişimi kolaylaştırmak amacıyla yazma eylemini ve ardından yazılı kelimenin işlenmesini gerektirir (2). Stresi azaltmak ve kaygıyı hafifletmek için etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yazı terapisi travmatik olaylar yaşamış bireylerin bu tür deneyimlerin sonuçlarıyla başa çıkmalarına ve iyileşmelerine yardımcı olabilir. Yazma eylemi, duygu ve düşüncelerin organize edilmesine ve yeni bir bakış açısı kazanılmasına yardımcı olabilir (3). Ayrıca, kişinin duygularını ifade etmesine olanak tanıyarak özsaygının gelişmesini kolaylaştırabilir ve kişinin öz farkındalık duygusunu geliştirebilir. Kişisel değerlerin ve yaşam hedeflerinin belirlenmesinin yanı sıra önceliklerin oluşturulmasına da yardımcı olabilir. Yazı terapisine ilişkin mevcut araştırmalar, yazmanın bir dizi fiziksel ve psikolojik fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, yazmanın bu faydaları nasıl sağladığı konusunda bir fikir birliği yoktur (4).

Yazmanın sağlık alanında terapötik bir araç olarak kullanılması, MÖ beşinci yüzyıla kadar uzanan bibliyoterapi ilkesi üzerine kurulmuştur (5). Bibliyoterapinin temelinde, yazmanın bireylere günlük yaşamlarında karşılaştıkları zorlukların üstesinden gelmelerinde yardımcı olabileceği inancı yatmaktadır. Sosyal psikolog James Pennebaker'ın öncü çalışması, yazmanın terapötik etkilerine ilişkin ilk sistematik araştırmaya işaret etmektedir. Pennebaker, travmatik olaylarla ya da sıkıntılı durumlarla başa çıkmayı kolaylaştırmak için duygu ve düşüncelerin yazılı olarak ifade edilmesini içeren ve "dışavurumcu yazma" olarak adlandırılan bir yöntem geliştirmiştir (6). Pennebaker, yazmanın terapötik etkilerinin, yazarın duygularını açıkça kabul etmesi ve onaylamasından kaynaklandığını, bunun da bastırılmış duyguların ifade edilmesini ve anlamlı bir anlatı yaratılmasını sağladığını ileri sürmektedir. 1907 yılında Sigmund Freud, yazmanın terapötik değerini

vurgulayarak psikoterapi alanına önemli bir katkı sağlayan bir konferans vermiştir. Freud'un konuşması, 1930'lar ve 1940'lar boyunca önem kazanan bir kavram olan yazmanın terapötik bir araç olarak güçlenmesine katkıda bulunmuştur (7).

Düşüncelerin ve duyguların ifade edilmesi, başlangıcından bu yana psikoterapinin temel bir ilkesini oluşturmuştur. Alternatif ifade biçimleri, özellikle de yazı, geleneksel psikoterapiye katılmak istemeyen ya da katılmayan topluluklarla etkileşimi kolaylaştırabilir. Bazı bireyler, özellikle konu hassas veya kişisel nitelikte olduğunda, kendilerini yazılı yollarla ifade etmeyi sözlü iletişimden daha kolay bulabilirler (8). Yazı terapisi, danışanın kendi ifade edici ve yansıtıcı yazılarını oluşturmasını veya bir terapist/araştırmacının önerdiği yazıları kullanmasını içerir (9).

Son zamanlarda yazı terapisi üzerine yapılan sistematik araştırmalardaki artış, terapisinin etkinliğine dair değerli bilgiler sağlamıştır. Yazı terapisi, danışmanlık sürecini güçlendirmek için yardımcı bir teknik olarak kullanılmaktadır ve literatürde giderek daha tutarlı bir şekilde desteklenen faydalara sahiptir. Bununla birlikte, senaryo terapisi olarak da adlandırılan yazı terapisi tekniği için kılavuzların eksik olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, yazı terapisinin daha detaylı bir inceleme gerektirdiği vurgulanmaktadır (10). Bu bağlamda, bu çalışma, yazı terapisinin nasıl, hangi amaçlarla ve hangi sonuçlarla kullanıldığına dair literatür taraması ışığında yazı terapisi uygulamasını tanımlamaktadır. Buna ek olarak, yazmayı danışmanlık sürecinin değerli bir bileşeni olarak kullanan bir dizi ilke ve yöntem ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın amacı, yazı terapisinin uygulamalı ve klinik psikoloji bağlamındaki uygulamalarını incelemektir.

1.1. Yazı Terapisi ve Psikolojik İyi Oluş

Yazı terapisi, duygusal sıkıntıyı hafifletmek ve iyileşmeyi kolaylaştırmak için duyguların yazılı olarak ifade edilmesini kullanan terapötik bir yöntemdir (2). Bu terapötik yaklaşımın, travmatik olaylar yaşamış ve eş zamanlı olarak tıbbi durumları yöneten

bireyler için etkili olduğu gösterilmiştir (11, 12). Yazı terapisi, anksiyete, depresyon, ambivalans ve travma dahil olmak üzere bir dizi ruh sağlığı sorununu ele almak için terapötik bir araç olarak kullanılabilir (13). Bu terapötik yaklaşım, bireylerin yeni bir bakış açısı benimsemelerini, anlamı fark etmelerini ve olumsuz deneyimlerin olumlu yönlerini ayırt etmelerini sağlar (14). Ayrıca, yazma önemli içgörülerin elde edilmesini ve travmatik anıların bilişsel olarak işlenmesini kolaylaştırır (15,16). Klinik psikolog Alfred Lange, vaka çalışmalarında, travma ve travma sonrası stres semptomlarının ele alınmasında yapılandırılmış yazı terapisi yoluyla kayda değer sonuçlar elde etmiştir (17,18). Yazmanın terapötik faydaları, keder, terk edilme ve istismar dahil olmak üzere bir dizi psikolojik soruna uygulanabilir. Bu yaklaşım, duyguların ifade edilmesini ve travmatik deneyimler etrafında bir anlatı geliştirilmesini kolaylaştırabilecek mektup yazma gibi görevlerle tamamlanabilir. Ayrıca, çevrimiçi ve uzaktan müdahaleler, yüz yüze iletişim kurmakta isteksiz olan veya anonimliği tercih eden bireyler için uygun bir alternatif oluşturmaktadır. Schoutroup ve arkadaşları (19), olayların ve deneyimlerin canlı ve ayrıntılı bir şekilde tasvir edilmesinin, birinci şahıs ağzından yazılmasının duygulara ve düşüncelere yer verilmesinin önemini vurgulamaktadır. Travmatik olaylar veya deneyimler hakkında yazmak, başlangıçta zor olup travmatik duyguları canlandırabilir ancak bu süreç psikolojik iyileşme için etkili bir yol olabilir.

Araştırmalar yazı terapisinin çeşitli uygulamalara adapte edilebilir bir teknik olduğu belirtilmektedir. Yazı terapisi, semptomları hafifletmek ve psikolojik iyi oluşu artırmak için faydalı etkiler sağlayabilir. Ayrıca, kişisel güçleri, dayanıklılığı ve travma sonrası büyümeyi teşvik edebilir. Yazma teknikleri, pozitif psikoloji ve dijital teknolojilerin kullanıldığı yeni terapi bağlamlarında da kullanılabilir (20).

1.2. Yazı Terapisi ve Bilişsel Sağlık

Pennebaker ve Beall (21) araştırmalarını bilişsel ve davranışsal teorilere dayandırmaktadır. Yazı terapisi uygulamasının stres yönetimi için etkili bir

yöntem olduğu ve çok sayıda potansiyel faydası olduğu gösterilmiştir (22). İlk olarak, yazma eyleminin rahatlama tepkilerini teşvik ederek stres seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, stres sıklıkla çözülmemiş sorunlar tarafından tetiklendiğinden, ifade edici yazma problem çözme eğilimini geliştirerek stres yönetimini kolaylaştırır. Kişinin düşüncelerini ve duygularını günlüğe kaydetme eylemi, kendini daha iyi anlamayı kolaylaştırarak, stres tetikleyicilerinin belirlenmesini ve ardından stres yönetiminin iyileştirilmesini sağlar (23). Ayrıca, yazı terapisi ruh halini ve duygusal refahı iyileştirerek stres seviyelerini azaltır. Yazı terapisinde gerekli olan odaklanma, farkındalığı teşvik eder ve böylece stresi azaltmak için etkili bir teknik haline getirir. Bu yaklaşım, terapötik müdahale bağlamında kullanıldığında da etkili olabilir. Bireylerin duygularını işlemelerine, stresi azaltmalarına ve öz farkındalıklarını artırmalarına yardımcı olur (24).

1.3. Yazı Terapisi ve Zihinsel ve Fiziksel Sağlık

Son 20 yılda yapılan araştırmalar, travmatik veya stresli olaylar hakkında yazmanın fiziksel ve duygusal sağlık üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir. Bir araştırmada üniversite öğrencileri, yaşadıkları en travmatik veya üzücü deneyimleri hakkında 4 gün üst üste 15 dakika boyunca yazılı ifadeler kullanmıştır. Kontrol grubundakiler ise sadece yüzeysel konular hakkında yazmıştır. Katılımcılar, derin düşüncelerini ve duygularını yazanlar, fiziksel sağlık açısından önemli iyileşme ve faydalar bildirmiştir. Bu kişiler, 4 ay sonra daha az sağlık merkezine başvurmuş ve hastalık nedeniyle daha az iş dışı gün geçirmiştir. Araştırma sonucunda, travmatik deneyimlerin yazıya dökülmesinin, kısa vadeli fizyolojik uyarılamada artışa neden olduğu ancak uzun vadeli sağlık sorunlarında azalmaya yardımcı olduğu sonucuna varılmıştır (25).

Yazı terapisi zihinsel ve fiziksel iyileşme potansiyeline sahip olabileceğini öne sürülmektedir. Edebi sanatlar ve diğer ifade edici terapi biçimleriyle karşılaştırıldığında, yazının çeşitli sağlık ve eğitim bağlamlarında kullanımı inceleme konusu olmuştur (26). Ön

çalışmalarda, katılımcılara üç ya da dört seans boyunca 20 dakikaya kadar bir süre boyunca stresli bir olayla ilgili duygu ve düşüncelerini yazmaları söylenmiştir. Kontrol grubu ise ne duygusal olarak yüklü ne de kişisel olarak anlamlı olan konular hakkında yazmıştır. Yazı terapisi grubunun fiziksel sağlığının daha iyi olduğu, bağışıklık sisteminin daha iyi işlediği ve hastalık günlerinin daha az görüldüğü ortaya çıkmıştır. Yazmanın potansiyel sağlık faydaları ve altında yatan mekanizmalar karmaşık ve çok yönlüdür (13).

Yazma, danışanların zihinsel süreçlerini ve duygularını sağlıklı bir şekilde ifade etmelerine yardımcı olarak, kendilerine veya başkalarına zarar vermeyecek bir şekilde dışa vurmalarını sağlar (27, 28, 29). Yazı terapisi, sağlık hizmetlerinde bir araç olarak kullanılarak bireylerin daha iyi bir sağlık elde etmesini amaçlayan bir yöntemdir (30). Yaratıcı yazmanın terapötik ve gelişimsel gücüne odaklanan araştırmalar, şairlerin yazma sürecinin ifade edilmemiş ve keşfedilmemiş deneyimlere yol açtığını göstermektedir (31). Bazı şairlerin de psikiyatristleri tarafından şiir yazmaya teşvik edildiği örneklenmektedir. Stirman ve Pennebaker (32), intihar eden şairlerin kendileriyle daha fazla ilgili oldukları ve bunu ifade etmek için "ben", "benim" gibi kelimeleri daha sık kullandıkları, yazı terapisinin bireylerin duygusal sağlığı üzerinde etkili olabileceğini ortaya koymuştur.

Yazı terapisinde duyguların yazılı olarak ifade edilmekte, bu da zihinsel ve fiziksel iyileşme potansiyeline katkıda bulunabilir. Bu terapidde, katılımcılar stresli bir olayla bağlantılı düşünce ve duygularını yazarak ifade ederler. Yazı terapisinin daha iyi fiziksel sağlık, daha iyi bağışıklık sistemi işleyişi ve daha az izin günü gibi olumlu etkileri bulunmaktadır. Ancak, yazmanın sağlığa olan faydasının altında yatan mekanizmanın karmaşık olduğu ve birden çok faktörün etkili olduğu belirtilmektedir. Bir teoriye göre, yazma sadece duygusal açıdan paylaşmanın kendisinin terapötik bir etkiye sahip olduğu düşüncesine dayanır (33). Yazı terapisi psikolojik rahatsızlıkların; anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, kayıp ve yas, madde bağımlılığı travma sonrası stres

bozukluğu, yeme bozuklukları, cinsel işlev bozukluğu da dahil olmak üzere birçok psikolojik problemin tedavisine etkili bir yöntemdir (34).

Yazı terapisi, çeşitli sağlık sorunlarına sahip insanlarda faydalı olabilir. İrritabl bağırsak sendromu olan hastalarda hastalığın şiddeti ve biliş düzeyi iyileşebilir (35). Dinlenme kan basıncında azalma gözlemlenebilir (36). Romatoid artrit hastalarında yürüme hızı ve duygusal ağrıda iyileşme görülebilir (37). Uyumsuz düşünceleri olan kişilerde anksiyete ve depresyon semptomlarında azalma meydana gelebilir (38). Travma sonrası stres bozukluğu olan çocuklarda depresyon semptomlarında, travmayla ilişkili düşüncelerde ve davranış problemlerinde azalma görülebilir (39). Kolorektal, meme veya prostat kanseri olan hastalarda fiziksel semptomlarda iyileşme ve sağlık bakımı kullanımında azalma olabilir. Astımlı yetişkinlerde akciğer fonksiyonlarında iyileşme ve beta-agonist kullanımının azalması gözlemlenebilir (40). Yazı terapisinin bağımlılıktan kurtulan bireyler için olumlu etkileri olduğu gözlemlenmiştir (41). Bir çalışmada, en travmatik deneyimler hakkında yazan bireylerin, nötr konular hakkında yazanlara kıyasla dört aya kadar daha iyi sağlık sonuçları elde ettiği gözlemlenmiştir (22). Aynı şekilde, astım ve romatoid artrit hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hayatlarında en stresli olayları hakkında yazan katılımcılar, duygusal açıdan nötr konular hakkında yazanlara göre daha iyi sağlık değerlendirmeleri yapmıştır (42). İfade edici yazmanın bağışıklık sistemini bile düzeltebileceği gözlemlenmiştir, ancak sağlık yararlarının devam etmesi için yazma pratiğine devam etmek gerekmektedir (12).

Yapılan meta-analizlerde, yazı terapisinin genel olarak sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. Ancak, danışanlar üzerindeki etkisi daha az belirgindir ve bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar bulunmamıştır (43). Yazmanın somatik ve psikolojik sağlık üzerindeki uzun vadeli etkilerini inceleyen çalışmalar, bu durumu desteklemektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda yapılan araştırmalar, yazmanın olumlu ve olumsuz sonuçlar gösterebildiğini ortaya koymuştur

(44). Ancak bu sonuçlar çalışmalar arasındaki farklı seçim kriterlerinden dolayı değişebilir.

2. Yazı Terapisi Süreci, Yönerge ve Teknikleri

Yazı terapisi bağlamında, yönergeler tipik olarak yazma eylemine açıklayıcı bir yaklaşım eşliğinde yazılı bir formatta verilir. Dört günlük bir süre boyunca, danışana en travmatik deneyimi ya da şu anda hayatını etkileyen önemli bir duygusal sorun hakkında, en derin duygu ve düşüncelerini ifade etmeye odaklanarak yazması söylenir (24). Danışan, konuyu ilişkileriyle, geçmiş deneyimleriyle, mevcut koşullarıyla, gelecekteki beklentileriyle veya kimlikleriyle ilişkilendirmeyi seçebilir. Danışan her gün aynı konu üzerine yazmayı ya da farklı bir konuyu keşfetmeyi seçebilir. Yazının içeriğinin gizliliği garanti edilir ve danışanın dilbilgisi veya cümle yapısı konusunda yeterlilik göstermesi gerekmez. Tek şart, belirlenen süre dolana kadar yazma sürecinin devam ettirilmesi gerektiğidir. Bu yönerge, kişinin içsel düşünce ve duygularını ifade etmesi için bir şans sunmaktadır (45).

Yazı terapisi uygulaması, serbest yazma ve şiir yazma da dahil olmak üzere bir dizi tekniği kapsayabilir. Serbest yazma tekniği, danışanın düşüncelerini sansürlenmemiş bir şekilde kağıda kaydetmesini sağlar. Bireylerin bu süreçte hoşlarına gitmediğini düşündükleri düşünceleri reddetmeye çalışmaları alışılmadık bir durum değildir. Ancak, bu tür düşünceleri bastırma veya inkar etme eylemi uzun vadede zararlı olabilir. Bu nedenle, danışanın tüm düşüncelerini ifade edebileceği bir ortam sağlamak çok önemlidir. Mektup yazı terapisi, danışanların çözülmemiş sorunları veya kişisel kavramları ifade etmek için yazılı yazışmalar oluşturmalarını sağlayan bir psikoterapi biçimini temsil eder. Mektubun hedeflenen alıcıları genellikle bilinmez ve mektup aslında kimseye gönderilmez. Bu yaklaşımın amacı, duyguların ifade edilmesi yoluyla danışanın kendi deneyimlerini daha derinlemesine anlamasını kolaylaştırmaktır (46).

Uygulayıcılar ve araştırmacılar psikanalitik gelenekten ve hümanistik teorilerden yararlanmışlardır (47). Çalışmaların çoğu,

sonuçların ölçülmesinden ziyade yazarın öznel deneyimine özel bir vurgu yaparak yazı terapisi sürecine odaklanmıştır (47). Çevrimiçi danışmanlık ve terapi gibi metin tabanlı ortamlarda çalışanlar farklı olsa da bu iki yaklaşımın olumsuz duygular yeterince ifade edilmediğinde sürekli otonomik uyarılmayı ve optimal olmayan sağlığı tetikleyebileceği varsayılmaktadır (21).

Danışanların bilgilendirilmesi ve kendilerine geri bildirim vermeleri için zaman tanınmasının önem taşıyor. Katılımcıların aktif olduğu ve yazma sürecinin arkasındaki mantığı anlamak için bilgilendirici yönerge sağlanır.

Yazmanın etkisi, özel yazma talimatları, deney tasarımının parametreleri ve travma ya da hastalık türüyle ilişkili olabilir. İlginç bir şekilde, yazma bazen istenmediği durumlarda bile faydalı olabilir (48). Yazının içeriği de sonuçlardaki farklılıkları açıklayabilir. Örneğin, daha stresli konular hakkında yazan erkeklerin yazmaktan daha fazla fayda sağladığı belirlenmiştir (49). Yazmayı yönetmek için uygun koşulların belirlenmesi önemlidir. Sessiz bir ortamda ve dikkatin dağılmayacağı bir şekilde yazmak faydalı olabilir. Ayrıca, daha uzun ve daha sık yazma seanslarıyla da daha iyi sonuçlar elde edilebilir (50).

Terapötik süreçte kullanılan çeşitli yazma biçimleri veya teknikleri, somuttan soyuta ve yüksek düzeyde yapılandırılmıştan daha az yapılandırılmış biçimlere kadar değişen bir dizi özellik sergiler. Bu tekniklerle ilişkili yapı derecesi kavramsal olsa da yazma üzerine yapılan araştırmalar her zaman psikoterapi uygulaması bağlamında yürütülmemektedir. Bu nedenle, klinisyenlerin bu müdahaleyi uygulamada kullanabilecekleri tüm yolları tanımlamaları gerekli değildir. Yazı terapisi tekniklerinin klinik düşünceyi bilgilendirmek için kullanılması önerilmektedir (51). Aşağıda bu teknikler kısaca anlatılmıştır.

2.1. Programlı Yazma

Programlı yazma, biliş-duygu boyutunun bilişsel ucunda yer alan ve yüksek derecede yapı ile karakterize edilen bir terapötik tekniği

temsil eder. Bu teknik, terapi seansları arasında tamamlanan yapılandırılmış yazma ödevlerinin veya derslerinin kullanılmasını gerektirir (51). Derslerin sayısı bireyin, çiftin veya ailenin özel ihtiyaçlarına göre değişebilir ve tipik olarak çalışma kitaplarında sunulur. Yazma talimatlarının zamanlaması, yazmanın ne zaman yapılacağını ve hangi konunun ele alınacağını belirler. Konular genellikle terapist tarafından önerilir, ancak danışanlar önerileri aldıktan sonra serbestçe yazmaya teşvik edilir. Yazma süreci, terapist ile birlikte belirlenen bir zamanda gerçekleşir. Bilişsel boyutla ilgili olarak, danışanlar mevcut kaygılarıyla ilgili konularda derinlemesine düşünmeye yönlendirilebilir. Örneğin, aileler için yazma programları istismar veya kardeş rekabeti gibi konulara odaklanabilirken, bireyler için öz saygı veya öfke gibi konulara odaklanabilir. Her program, mevcut davranışlarla ilişkili belirli duygu veya düşünceleri ele alan bir dizi dersten oluşur (52, 53).

2.2. Ev Ödevleri

Ev ödevlerinin terapötik faydaları olmakla birlikte yazma faaliyetleri özellikle faydalı bir bileşendir (54). Ev ödevleri tipik olarak günlük ya da haftalık işleyişi izlemek ya da düşüncelerin kısa bir açıklamasını yapmak için kullanılır (4). Bilişsel terapide, düşünce ve duygu günlükleri gibi ev ödevlerinin kullanımı, yazı terapisi kavramıyla ilişkili yaygın bir uygulamadır. Ev ödevlerinin giderek yaygınlaştığı çeşitli terapötik yaklaşımlarda yer alır ve kayıt veya analiz gerektirebilir. Terapistler danışanlarına, düşünceleri, tepkileri ve sonuçları kaydetmek için yapılandırılmış formatlara sahip günlükler de dahil olmak üzere çeşitli araçlar sağlar. Duygu günlükleri, utanç duyguları nedeniyle kendilerini ifade etmekte zorluk yaşayan bireylere yardımcı olabilir (55). Günlüklerin terapi seanslarında kullanılması, duygusal ve kişisel deneyimlerin belgelenmesini kolaylaştırabilir ve böylece danışanlara hayatlarının bu yönlerini paylaşmaları için bir kanal sağlayabilir. Sonuç olarak, günlüklerin kullanımı terapötik hedeflere ulaşılmasını kolaylaştırabilir (56).

2.3. Günlük Tutma

Yazı terapisi, günlük tutmanın hafızayı güçlendirme, önemli anları kaydetme ve rahatlama gibi faydalarının ötesine geçen bir potansiyele sahiptir. Günlük terapisi olarak bilinen bir tür kendi kendine yardım ve terapötik yenilik, Ira Progoff (1921-1998) tarafından geliştirilmiştir (57). Yazı terapisi, tipik olarak günlük tutma şeklinde yazmanın terapötik faydalarını vurgulayan bir psikoterapi biçimidir. Bu terapi biçimi kolaylıkla erişilebilir ve nispeten ekonomiktir. Yazma eylemine odaklanan tartışmalarla bireysel veya grup etkinliği olarak yürütülebilir. Yazı terapisi, kişisel gelişim için etkili bir araçtır, bireylerin yaratıcı ifadelerini keşfetmelerini sağlar ve yaşamları üzerinde bir güçlendirme ve kontrol duygusunu teşvik eder.

Yazı terapisinin potansiyeli, tarihsel olarak şairlerin ve hikâye anlatıcılarının yazma eylemini gerçekleştirirken yaşadıkları katartik deneyimlerle tanımlanmıştır. Ancak, yazı terapisi sadece basit bir günlük tutma meselesi değildir. Yazı terapisi, günlük tutmanın sınırlarının ötesine geçen bir uygulamadır ve üç farklı metodolojiyle yürütülür. Günlük tutmanın veya günlük tutmanın yapılandırılmamış doğasının aksine, yazı terapisi eğitilmiş bir profesyonelin rehberliğine dayanan daha yapılandırılmış ve yönlendirici bir süreçtir. Olayları kaydetmekle ilgilenen günlük tutmanın aksine, yazı terapisi olayların, düşüncelerin ve duyguların yansıtılması, bunlarla ilgilenilmesi ve incelenmesi de dahil olmak üzere daha meta-analitik süreçlere yöneliktir. Günlük tutma kişisel bir deneyim olsa da günlük terapisi genellikle bir ruh sağlığı uzmanı tarafından yürütülür. Yazı terapisi süreci günlük tutmaktan farklıdır ve önemli ölçüde farklı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (4).

Günlük tutma pratiği, birçok bireyin refleksif olarak gerçekleştirdiği bir uygulamadır. Kişinin içsel benliği ve dış çevresi üzerine iç gözlem ve düşünmeyi kolaylaştırmak için terapötik bir araç olarak kullanılabilir (58). Günlükler, daha rahat bir yapıya sahip olan programlanmış ödevler veya düşünce günlüklerinden farklıdır (59). Günlükler tipik olarak zamana göre düzenlenir ve düzenli bir

yazma programının sürdürülmesi, günlük bir ritim oluşturarak yansıtma alışkanlığının geliştirilmesini kolaylaştırabilir. Terapist ve danışan, ele alınacak konular için bir yapı oluşturmak üzere birlikte çalışarak günlüğü bir ödev olarak kullanabilir. Günlük tutma eylemi genellikle duygusal deneyimler etrafında yapılandırılır ve bu da bu tür deneyimlerle ilişkili zorlukların üstesinden gelmeye yardımcı olabilir. Örneğin, araştırmalar stresle ilgili zorluklar ve duygular hakkında günlük tutmanın iş memnuniyetini artırabileceğini ve stresi azaltabileceğini göstermektedir (60). Ayrıca, günlük tutma, yüz yüze ifşa ve keşif ortamının daha az samimi olması nedeniyle zorlayıcı olabileceğinden, danışanların duygusal olarak zor alanlara girmelerine yardımcı olabilir (51).

2.4. Otobiyografi ve Anılar

Otobiyografi ve anı türü, bir kişinin yaşam öyküsünü daha yaratıcı bir şekilde anlatmasını ve belgelemesini sağlayan bilişsel ve duygusal süreçlerle ilgilidir (61). Günlük tutma ile otobiyografi arasındaki fark, otobiyografilerin daha yapılandırılmış bir şekilde oluşturulmasıdır. Otobiyografi ve anıların kullanımı, danışanların deneyimlerini sosyal ve tarihsel bağlamları da dahil ederek daha kapsamlı bir şekilde ifade etmelerini sağlar (62). Anlatı terapilerinde, yapılandırılmamış kişisel anlatılar oluşturma pratiği teşvik edilir ve çeşitlilik ve karmaşıklık gibi bilişsel unsurlar olumlu gelişimsel sonuçlar ortaya koyar. Mevcut araştırmalar, terapiye katılan danışanların sıklıkla dışsallaştırılmış bir anlatı modu sergilediklerini ve duygusal özdeşleşme ve refleksif anlam oluşturmada ilerleme kaydettiklerini göstermektedir (63). Buna göre, otobiyografiler ve anılar, sürecin başlangıç aşamalarında bilişsel değişimi teşvik etmek için etkili bir araç olarak hizmet edebilir (51).

2.5. Şiir

Şiirin terapötik bir yöntem olarak kullanılması, danışanların başka türlü ifade edilmesi zor olabilecek duygusal anılara erişmelerine ve bunları ifade etmelerine yardımcı olabilir (64). Şiir, danışanın duygularını ifade etmesi için yapıcı ve geliştirici bir yöntem sağlar ve olumsuz

duyguların bile yapıcı bir şekilde ifade edilmesini kolaylaştırır. Şiirin biliş-duygu boyutu bağlamında, duyguların ifade edilmesi ve açığa çıkarılması önemli bir rol üstlenir. Şiir yazma eylemi, danışanların terapi bağlamında ifade edilebilecek kişisel bir sese yönlendirildiği güçlendirici veya yardımcı anlatıların yaratılmasını sağlama potansiyeline sahiptir (65). Somut imgelerle soyut bir dil kullanan şiirsel metaforların kullanımı, sıkıntı verici deneyimlerle ilişkili duygusal nüansların ifade edilmesini kolaylaştırabilir. Şiir kullanımı, danışanların hayatlarını keşfetmelerine ve deneyimlerini anlamlandırmalarına yardımcı olabilir. Ayrıca, bireyleri dış çevrelerini nasıl algıladıkları ve onlarla nasıl etkileşime girdikleri üzerine düşünmeye teşvik ederek kişisel bir yaşam felsefesi geliştirmelerini ve zorlu koşullara uyum sağlama becerilerini kolaylaştırabilir (51).

2.6. Hikaye Anlatımı

Tüm otobiyografi hikâye anlatımıdır, tüm yazı otobiyografidir" adlı bir çalışma hikâye anlatımı ile otobiyografinin iç içe geçtiğini göstermektedir (66). Anlatı terapisi, danışanlar için iyileşmeyi ve toparlanmayı kolaylaştıran bir uygulamadır (67). Terapist, danışanın yazma koçu olarak hizmet verir ve danışanın yaşam anlatısını oluşturma eylemi yoluyla zorluklarının üstesinden gelmesine yardımcı olur. Bu terapi biçimi, postmodern ve sosyal yapılandırmacı ilkelerden yararlanarak kişisel iyileşmeye farklı bir yaklaşım sunar. Yaşam yazımı bir anlam inşa etme süreci olarak kabul edilir ve etkili bir terapötik teknik olarak değerlendirilir. Yazmanın, kurgusal karakterler aracılığıyla acı verici deneyimleri dışsallaştırarak danışanlara zorluklarıyla yüzleşme fırsatı sağlayabileceği teorize edilmektedir (68). Hikâye anlatımı, acı verici veya travmatik duygularla yaratıcı ve metaforik bir şekilde yüzleşmek için yapılandırılmış bir çerçeve sağlar. Amaç sadece duyguları ifade etmek değil, aynı zamanda alternatif bir bakış açısıyla yaşam anlatılarına dair içgörü kazanmaktır. Hikâye anlatımı yoluyla, danışanlar hayatlarının kurgusal bir anlatımını oluşturabilmekte ve böylece daha önce erişemeyecekleri kişisel duyguların keşfedilmesini kolaylaştırmaktadır (69).

Hikâye anlatımı terapide kullanılan ve özellikle çocuklarla çalışırken oyun terapisine benzerlik gösteren bir tekniktir. Örneğin, terapist çocuğa bir veya iki oyuncak bebek verir ve bir hikâye anlatmasını ister. Çocuk tarafından üretilen anlatılar, gelişimlerini şekillendiren deneyimleri yansıtacak ve terapistte çocuğun bilişsel süreçleri ve duygusal durumu hakkında içgörü sağlayacaktır. Bu terapötik yöntemler, danışanlara duygusal teselli ve anlayış sunmak için etkili bir araç sağlar (46).

3. Yazı Terapisi ve Yaklaşımlar

Yazı terapisine yönelik çok sayıda farklı yaklaşım vardır. Aşağıdaki bölüm, yazı terapisine yönelik birkaç temel yaklaşıma kısa bir genel bakış sunmaktadır.

3.1. Logoterapi

Logoterapi Viktor Frankl (1905-1997) tarafından geliştirilmiştir ve varoluşsal konulara dayanmaktadır (70). Bu terapötik yaklaşım, bireylerin yaşamlarının her yönüne anlam ve amaç yüklemeye çalıştıklarını öne sürer. Logoterapi, olumsuz deneyimlerin ifade edilmesi yoluyla olumlu anlam yaratılmasını kolaylaştırmak için yazma tekniklerini kullanan kelime tabanlı bir terapötik yaklaşımdır. Danışandan, olumsuz yaşam olaylarını anlam ve kabul duygusu kazanmasını kolaylaştıracak şekilde tanımlaması istenir. Logoterapinin temel ilkeleri, kişisel anlam bulma arzusu üzerine kuruludur. Logoterapi, bireylerin yaşamlarına anlam katmaları için bir metodoloji sağlar. Yazma teknikleri bu süreçte etkili bir araç olarak kullanılmaktadır (17, 71, 72).

3.2. Kabul ve Kararlılık Terapisi (ACT)

Bu terapötik yaklaşımın amacı, psikolojik dayanıklılığı artırmak ve zorlu koşullar bağlamında aktif başa çıkma stratejilerini kolaylaştırmaktır. ACT, değiştirilemez koşulların kabul edilmesini kolaylaştırmak ve bir dizi müdahale tekniği kullanmak üzere tasarlanmıştır. İlişkisel Çerçeve Teorisi, dil ve düşüncenin bireylerin olayları ilişkilendirme kapasitesini kolaylaştırdığını öne sürerek ACT için bir temel sağlar. Bu teori, paradoksların, metaforların, anlatıların, egzersizlerin, davranışsal görevlerin ve deneyimsel

süreçlerin analizini kapsayan çok yönlü bir yaklaşım kullanır. ACT, bireyin sorunlu düşüncelerden uzaklaşma kapasitesini artırmak için tasarlanan “düşünce defüzyonu” olarak adlandırılan bir mekanizmaya vurgu yapar. Birey, sorunlarıyla özdeşleşmek yerine onlardan uzaklaşmayı seçebilir ve bu da acı çekme düzeyini azaltmaya hizmet edebilir. Buna göre, ACT'de yazma eylemi, kişinin kendi düşünce ve duygularından uzaklaşmasının bir yöntemidir ve bu da davranışları ve yaşam seçimlerini değiştirmek için kullanılabilir (17).

3.3. Pozitif Psikoterapi

Eksikliklere yönelik olan geleneksel psikoterapinin aksine, bu yaklaşım sadece zorlukları değil aynı zamanda belirli bir durumun doğasında var olan güçlü yönleri de ele almak üzere tasarlanmıştır (73). Bu terapötik yaklaşımda, terapötik sürecin çeşitli aşamalarında yazma teknikleri kullanılır. Terapinin başlangıcında, danışanlardan olumlu bir ışık altında kişisel bir sunum oluşturmaları istenir. Bu egzersiz, bireyin olumlu özelliklerini vurgulamasını ve güçlü yönlerinin ortaya çıktığı bir örneği hatırlamasını sağlar (17). Böyle bir yaklaşım, öz saygının artmasını ve kişinin olumlu kişisel özelliklerine dair farkındalığının artmasını sağlayabilir. Terapinin orta aşamasında, danışanlar olumsuz olaylar ve anılar da dahil olmak üzere geçmiş deneyimleri üzerine düşünmeye ve bunları yazılı olarak belgelemeye teşvik edilir. Bu yazma egzersizi, geçmiş olayları yeniden çerçeveleme ve olumlu sonuçları keşfetme fırsatı sunar. Terapinin son aşamasında amaç, bireyin güçlü yönlerini belirlemek ve geliştirmektir. Bu aşamada önerilen yazma ödevleri, zamanın değerinin anlaşılmasını ve olumlu düşünce kalıplarının geliştirilmesini kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. Pozitif psikoterapinin amacı, bireylerin olumlu özelliklerini güçlendirerek kişisel gelişimlerini kolaylaştırmaktır (74, 75).

4. Yazı Terapisinde Olumlu Yaklaşımlar

Bu yaklaşımlar minnettarlık, bağışlama ve bilgelik gibi belirli pozitif duyguların teşvik edilmesine yönelik özel yazma tekniklerini içerir.

4.1. Minnettarlık

Minnettarlık duygusu, başka bir bireyden fayda sağlama algısından kaynaklanan, bir kişi ya da olaya yönelik takdir duygusudur (76). Yazılı şükran egzersizleri şükran mektuplarının yazılmasını, şükran günlüklerinin tutulmasını ve hem olumlu hem de olumsuz anıların hatırlanmasını içerir. Şükran mektubu, danışanın daha önce yeterince teşekkür edilmemiş bir kişiye yazılı bir şükran ifadesi yazmasını gerektirir. Amaç, kişiler arası bağlantıları güçlendirmek ve sosyal uyumu artırmaktır. Şükran günlüğünde, danışanlardan gün içinde meydana gelen üç olumlu olayı kaydetmeleri istenir. Bir dizi çalışma, minnettarlığı yazılı olarak yansıtmaya eyleminin faydalı bir etkisi olduğunu göstermiştir. Yazma eyleminin olumlu deneyimlerin oluşmasını kolaylaştırdığı ve olumlu duyguyu artırdığı gösterilmiştir (77). Şükran yazısı yazan bireylerin olumlu duyguları ifade etme ve içgörü kazanma olasılıkları daha yüksektir (78). Bu durum, şükran mektuplarının veya günlüklerinin yalnızca olumlu duyguyu teşvik etmek için değil, aynı zamanda sağlığın iyileştirilmesini kolaylaştırmak için de etkili bir araç olduğunu göstermektedir (73).

4.2. Umut

Yazma, umut duygusunu teşvik edebilen bir başa çıkma stratejisi olarak görülebilir (11). Özellikle travmatik veya acı verici durumlar hakkında yazmak, insanlara olumlu bakış açıları kazandırır ve acının ötesine geçmelerini sağlar (79). Pozitif psikoterapi, umudu teşvik etmeye odaklanır ve bunu yapmak için belirli yazma egzersizlerini kullanır (80). Mümkün olan en iyi kendi kendine yazma egzersizi, insanların gelecekleri için ne istediklerine dair hedefler yazmalarını içerir. Bu egzersiz insanlara önceliklerini belirleme, yeniden yapılandırma ve değerlerini anlama fırsatı verir. Bu tür yazma egzersizleri aynı zamanda yaşam deneyimlerini bütünleştirme, anlam bulma ve kontrol duygusu kazanma fırsatı sağlar. Araştırmalar, mümkün olan en iyi benlik hakkında yazmanın olumlu ruh hali ve sıkıntıyı azaltma üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (81).

4.3. Bağışlama

Bu terim, bireyin öfkeden vazgeçmeyi ve suçluya karşı şefkatli bir duruş sergilemeyi seçtiği bir suç durumunu ifade eder (82, 83). Mevcut kanıtlar, kişiler arası bir çatışma hakkında yazma eyleminin, özellikle devam eden ilişkiler bağlamında, bu tür çatışmalarla ilişkili olumsuz etki düzeyini azaltmaya hizmet edebileceğini göstermektedir (84). Bir bağışlama mektubu yazma eylemi, duygusal düzenlemeyi, duygulanımın ifade edilmesini ve içgörü kazanılmasını kolaylaştıran bilişsel bir süreç gerektirir (85). Pozitif psikoterapi, öfke ve acı duygularını nötr veya olumlu duygulara dönüştürmek amacıyla affetme egzersizlerini kullanır (86). Örneğin, danışanlardan, bir suç deneyimini ve buna bağlı duyguları anlattıkları yazılı bir açıklama oluşturmaları ve ardından suçluyu affetme sözü vermeleri istenir. Mevcut kanıtlar, bir ihlalin potansiyel olumlu sonuçları hakkında yazma eyleminde bulunan bireylerin faili affetmeye daha meyilli olabileceğini göstermektedir. Olumlu bir anlatı yaklaşımı affetmeyi kolaylaştırabilir ve mağdurların travmatik kişilerarası sorunların üstesinden gelmelerine yardımcı olabilir (87).

4.4. Bilgelik

Bilgelik uzun vadeli düşünme, empati, algılama ve duyguları kabul etme ve anlama kapasitesi de dahil olmak üzere bir dizi bilişsel ve duygusal yeterliliği kapsayan bir beceri olarak tanımlanmaktadır (88). Bilgelik anlatıları otobiyografik hafıza ile ilişkilendirilmiştir (89). Katılımcılardan, bilgelik sergiledikleri ya da sergilemiş olarak algılandıkları bir olayı detaylandıran bir paragraf şeklinde yazılı bir anlatım oluşturmaları istenmiştir. Daha sonra, katılımcılardan verilen paragraflar arasından yukarıda bahsedilen durumlardan birini seçmeleri istenmiştir. Otobiyografik anlatılar oluşturma eyleminin, başkalarını kabul etme ve affetme, çok yönlü bir bakış açısı benimseme, dürüstlük ve sorumluluk ilkelerine bağlı kalma ve yapıcı çatışma çözümüne katılma kapasitesi de dahil olmak üzere bilgelikle ilgili güçlü yönlerin gelişimini teşvik ettiği gösterilmiştir (90).

5. Yazı Terapisi ve İfade edici Yazma

Son kırk yılda yapılan diğer araştırmalar, ifade edici yazmanın uzun vadeli refahı teşvik etmek için etkili bir strateji olduğunu göstermektedir (21). İfade edici yazmanın bir dizi fizyolojik, psikolojik ve biyolojik sonuca yol açtığı gösterilmiştir ve bu nedenle tıbbi beşeri bilimler alanının önemli bir bileşenidir. Deneysel kanıtlar, bağışıklık hücresi sayısı ve kan basıncındaki değişiklikler gibi fizyolojik ölçümlere ek olarak psikolojik semptomlarla ilgili niteliksel okumaların da gözlemlenebileceğini göstermektedir (91). Yazı terapisi müdahalelerinin klinik ortamlarda uygulanması, potansiyel avantajlarla birlikte tedavi planları için faydalı olabilir (92). Bu durum, ifade edici yazmanın fiziksel ve bağışıklık fonksiyonlarını geliştirebileceğini göstermektedir, ancak bu etkilerden sorumlu altta yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. İfade edici yazmanın terapötik uygulamasının en önemli yönlerinden biri, katılımcılar üzerindeki ani ve sürekli etkisidir. Dışavurumcu yazmanın kısa vadeli etkileri genellikle rahatsızlık veya olumsuzluk hissi olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, uzun süreler boyunca yapılan takip değerlendirmeleri, çok sayıda zihinsel ve fiziksel sağlık yararına dair kanıtlar ortaya koymuştur.

İfade edici yazı terapisi teknikleri, duyguların ifade edilmesi, belirli konuların araştırılması, zaman sınırlı yazma, travma anlatısı oluşturma, şükran günlüğü tutma, rüya analizi, günlük tutma pratiği, işarete dayalı yazma ve mektup yazma gibi bir dizi faaliyeti kapsar. Bu teknikler, duygusal durumların anlaşılmasını ve ifade edilmesini kolaylaştırır. Duyguları ifade etme egzersizi, bastırılmış duyguların yazılı olarak ifade edilmesini kolaylaştırmak için tasarlanırken, konu keşfi egzersizi, bireylerin yaşamları veya duygusal durumları hakkında daha derin bir iç gözlem yapmaları için bir fırsat sağlar. Zaman sınırlı yazma egzersizi sürekli yazma pratiğini teşvik ederken, travma anlatısı egzersizi travmatik veya stresli olayların ayrıntılı bir şekilde belgelenmesine izin verir. Minnettarlık günlüğü, bireylerin olumlu deneyimlerini ve minnettarlık duygularını belgelemelerini sağlayan bir tekniktir. Rüya analizi, uyandıktan hemen sonra rüyaların yazıya

dökülmesini ve incelenmesini gerektirir. Ek olarak, günlük tutma, işaret temelli yazma ve mektup yazma, duygusal gelişimi izlemek ve duyguları ifade etmek için kullanılan tekniklerdir.

İfade edici yazı terapisi anksiyete, depresyon ve stres dahil olmak üzere bir dizi ruh sağlığı sorununu ele almak için etkili bir yaklaşımdır (93). Anksiyete için dışavurumcu yazma uygulaması, duyguların ortaya çıkarılması, bilişsel yeniden yapılandırma, gelişmiş öz farkındalık, aşırı düşüncelerin kolaylaştırılması ve başa çıkma stratejilerinin geliştirilmesi dahil olmak üzere bir dizi fayda sağlar. Yazma eylemi, kaygı ile ilgili duyguların ifade edilmesi ve kontrol duygusunun kazanılması için etkili bir yöntemdir. Ayrıca, yazı terapisi bilişsel yeniden yapılandırmayı kolaylaştırarak bireylerin düşünce süreçlerini sorgulamalarını ve değiştirmelerini sağlar. Dahası, yazma, anksiyete tetikleyicilerinin ve kalıplarının tanımlanmasını kolaylaştırır, böylece bireylerin deneyimleri hakkında içgörü kazanmalarını ve kendileri hakkında daha derin bir anlayış geliştirmelerini sağlar. Yazı terapisi sürekli endişe döngüsünü bozar, aşırı düşünmeyi engeller ve etkili başa çıkma mekanizmalarının geliştirilmesini teşvik eder (94). Depresyon yönetilmesi zor bir durumdur. Bununla birlikte, dışavurumcu yazı terapisi daha iyi bir ruh sağlığına ulaşma ve bunu sürdürme sürecini kolaylaştırır. İfade edici yazma, depresyonla başa çıkmanın bir yolunu sağlar. Depresyon sıklıkla duyguların bastırılmasını gerektirir ve ifade edici yazma bu bastırılmış duyguların dışa vurulmasını kolaylaştırarak depresif semptomları azaltabilir. Düzenli olarak dışavurumcu bir günlük tutma pratiği ruh halini iyileştirir, olumsuz duyguların ifade edilmesi ve olumlu deneyimlerin belgelenmesi için bir kanal sağlar. Yazma eylemi, depresif düşüncelerin bilişsel olarak işlenmesini teşvik ederek semptomları hafifletir (22). Ayrıca, depresif semptomlar yaşayan kişilerin öz saygısını artırma, durumu kabullenmeyi kolaylaştırma ve iyileşme yolunda yapıcı bir bakış açısı kazandırma potansiyeline sahiptir. İfade edici yazı terapisi depresyon tedavisinde etkili bir müdahaledir (95).

İfade edici yazma uygulaması, duygusal işlemeyi kolaylaştırma ve öz farkındalığı artırmadaki etkinliği nedeniyle terapötik müdahalelerin yaygın bir bileşenidir. Bu yaklaşım, Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) de dahil olmak üzere bir dizi terapötik yöntemle entegre edilmiştir. Bilişsel Davranışçı Terapinin amacı, uyumsuz düşünce kalıplarını tespit etmek ve değiştirmektir (96). Bu terapötik yöntemde yazma pratiği kullanılmaktadır. Bireylerden düşünceleri, duyguları ve davranışları üzerine yazılı olarak düşünerek düşünce kalıplarını tanımlamaları istenir. Bu süreç, duyguların ve olaylara verilen tepkilerin kaydedilmesi amacıyla bir günlük veya başka bir belgeleme yönteminin kullanılmasını gerektirebilir. İfade edici yazma pratiği, bireylerin düşünce ve davranışları hakkında objektif bir bakış açısı benimsemelerini sağlayarak uyumsuz kalıpların tespit edilmesini kolaylaştırır. Bu da ruh hali ve ruh sağlığında iyileşme ile sonuçlanır. Sanat terapisi, duygusal ifadeyi ve anlamayı geliştirmek için çeşitli sanatsal yöntemleri kullanan bir tedavi yöntemidir (97). İfade edici yazı bileşeni, bu terapötik yaklaşımın temel bir unsurunu oluşturmaktadır. Duyguların ifadesi, şiir, anlatı ve serbest yazma gibi duygusal ifadeyi teşvik eden yazma görevleriyle birlikte çizim ve boyama dahil olmak üzere çeşitli sanat formlarının kullanılmasıyla kolaylaştırılır. Bu terapi yöntemi, duygusal keşif ve ifade için çok yönlü bir yol sağlayarak kişinin kendisini daha derinlemesine anlamasını ve duygusal refahını artırmasını kolaylaştırır (98). Travma terapisi, bireylerin travmatik deneyimlerle başa çıkmalarına yardımcı olmayı amaçlayan terapötik bir yaklaşımdır. Dışavurumcu yazmanın bu alanda etkili bir araç olduğu gösterilmiştir. Travma terapisi bağlamında, bireyler travmatik deneyimleri üzerine yazılı olarak düşünmeye teşvik edilir. Yazma süreci, anlatılar veya günlük kayıtları şeklinde olabilir ve bireyin kendisi için rahat olan bir hızda ilerlemesine izin verilir. İfade edici yazma uygulaması travmatik deneyimlerin güvenli bir şekilde paylaşılmasını kolaylaştırarak travmatik olayların işlenmesine yardımcı olur ve travma sonrası stres bozukluğu semptomlarını azaltarak travma mağdurlarının iyileşmesine katkıda bulunur (99).

6. Yazı terapisi ve E-Terapi

İnternetin sunduğu potansiyel, yazı terapisi bağlamında uzaktan terapinin uygulanmasına olanak sağlamaktadır. E-terapi kullanımı alana daha fazla erişim sağlayarak terapötik girdi miktarını artırırken aynı zamanda çalışma temposunu ve terapistler üzerindeki baskıyı azaltır. Çevrimiçi ortamların sağladığı anonimlik ve görünmezlik, geleneksel analizde mevcut olmayan bir terapötik alanın yaratılmasını kolaylaştırabilir. Dean ve arkadaşları (100), anksiyete ve depresyonu olan bireyler için çevrimiçi destek gruplarının etkinliğini inceledikleri çalışmalarında, çevrimiçi gruplara yönlendirilen bireylerin, geleneksel terapi alan bireylerle karşılaştırılabilir iyileşme sonuçları sergilediklerini göstermişlerdir. Bununla birlikte yazı terapisi, terapistle yüz yüze veya uzaktan iletişim araçları aracılığıyla bireysel veya grup seansları halinde yürütülebilir.

7. Yazı Terapisinin Uygulamamalı ve Klinik Psikolojide Kullanımında Önemli Hususlar

Psikoterapi ağırlıklı olarak sözel bir süreç olarak kavramsallaştırılsa da yazma eylemi hem terapötik ortamda hem de kişinin günlük yaşamında çok sayıda avantaj sunar (51). Yazma eylemi düşüncelerin somutlaştırılmasına hizmet eder ve duygusal durumların ifade edilmesi için etkili bir araçtır. Ayrıca yazı terapisi, terapistle doğrudan etkileşim gerektirmediğinden, kişilerarası kaçınma veya sosyal engelleme düzeyleri yüksek olan bireyler için özellikle etkilidir. Bununla birlikte psikolojik müdahalelerde yazma tekniklerinin uygulanması dikkatli olmayı gerektirir. Olumsuz düşünceler veya duygular hakkında yazma eylemi, bu düşünceleri daha da vurgulama ve böylece aşırı düşünme eğilimini yoğunlaştırma potansiyeline sahiptir. Benzer şekilde, olumlu konular hakkında yazma eyleminin de bazı olumsuz etkileri olabilir. Örneğin, olumlu deneyimler üzerine düşünmeye teşvik edilen bireylerin refahı düşebilir. Bu nedenle, yazı terapisinde dikkatli davranmak önemlidir (101).

Yazma tekniklerinin bir başka potansiyel sonucu da yazılı materyal başkaları tarafından

okunduğunda tetiklenebilecek olan utançtır (102). Bu durum, olumsuz düşünceleri belgeleme konusunda isteksizliğe ya da uzun süreli maruz kalmanın bir sonucu olarak anksiyetenin şiddetlenmesine sebebiyet verebilir. Bu gibi durumlarda, yazma faaliyetinin gizliliğini korumak için psikolojik destek alınması veya olumsuz duyguların nitelikli bir terapistle ele alınması tavsiye edilir. Benzer şekilde, minnettarlık mektupları yazma ve iletme eylemi de utanç ve mahcubiyet duygularına yol açabilir. Bazı çalışmalar, kolektivist kültürlerde minnettarlığın ifade edilmesinin borç ve utanç duygularına yol açarak olumlu etkisini azaltabileceğini göstermektedir. Ayrıca, Batılı bireylerde yaşam memnuniyetini artırabilen kendini geliştirme ve kişisel eylemlilik duygusu, kolektivist kültürlerde aynı etkiye sahip olmayabilir. Bu nedenle, kolektivist kültürlerden gelen danışanlarla çalışan klinisyenlerin yazma faaliyetlerini yürütürken dikkatli olmaları ve rehberlik sağlamaları önerilmektedir (103).

Yazma egzersizlerinin seçimi ve zamanlamasına ilişkin bir öneri sunulur. Farklı yazma aktivitelerinin etkileri danışanın klinik durumuna ve duygusal dengesine bağlı olarak değişebilir. Belirli aktiviteler, belirli klinik sorunları ele almak için kullanılabilir ve danışan bu tür sorunların belirtilerini sergilediğinde tavsiye edilmelidir. Diğer faaliyetler kişisel gelişim ve farkındalığı teşvik etmeye daha elverişlidir. Mevcut araştırma literatürü, terapötik faaliyetin bireyin tercihleri ve özellikleriyle ne ölçüde uyumlu olduğunun dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır. Benzer şekilde, terapistlerin kişiye özel bir tedavi planı geliştirmek için danışanlarıyla iş birliği yapmaları önerilmektedir. Bu daha esnek ve yaratıcı bir yaklaşımı temsil etmektedir (34).

Yazma ödevlerinin tamamlanması, bazı danışanlarda rahatsız edici duyguların ortaya çıkabileceği alanlarda dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir (104). Özellikle, şiddetli yas tepkisi yaşayan danışanlar için gerçekleştirilen sevdiklerine veda etme aracı olarak mektup yazma alıştırmalarının, sağlam bir gerçeklik testi, psikotik bozukluğun olmaması, sağlam psikolojik sınırların varlığı ve disosiyatif süreçler gibi faktörler göz

önünde bulundurularak uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca, yazma müdahalesinin bilişsel boyutunun değerlendirilmesi için yapılandırılmış bir yaklaşım önerilmektedir (105). Bu değerlendirme aracının klinisyenler için faydalı olabileceği ileri sürülmektedir. Terapistlerin yazma müdahalesini, danışanın bilişsel ve duygusal güçlü ve zayıf yönlerini dikkate alarak ve tepkilerini not ederek, danışanın özel ihtiyaçlarına göre uyarlamaları önerilmektedir (106).

Terapide kullanılan yazı terapisinin kısa ve uzun vadeli etkileri önemlidir. Kısa vadeli etkiler arasında sıkıntı hissi ve olumsuz ruh hali bulunurken, uzun vadeli etkiler arasında kan basıncının düşmesi, ruh halinin iyileşmesi, depresyon semptomlarının azalması ve travma sonrası semptomların azalması yer alır (22). Yazmak genellikle sağlığa zararlı değildir, ancak daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Yazmak kısa süreli sıkıntı ve olumsuz duygulanmayı tetikleyebilir, ancak uzun vadede zararlı değildir (107). Depresyon, şiddetli rahatsızlık, psikotik bozukluklar veya travma sonrası stres bozukluğu olanlar için uygun olmayabilir (108). Yazmaya başlarken psikolojik kaygı bazı kişiler için çok yoğun olabilir. Ancak, ciddi sıkıntı durumunda yazmayı bırakmak ve bir sağlık uzmanına danışmak tavsiye edilebilir. Yazmak için okuma ve yazma becerisine sahip olmak gerekmektedir, bu nedenle okuma yazmayı bilmeyen veya kendilerini yazarak ifade edemeyen çocuklar için yazma önerilmemektedir. Bu durumu aşmanın bir yolunda duyguların sanat yoluyla ifade edilmesi olabilir.

8. Yazı Terapisinin Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri

Yazı terapisi, bilişsel işleme, maruz bırakma, öz düzenleme ve fayda bulma, standart ifade edici yazma ve bir kontrol grubu olmak üzere 6 koşul oluşturularak uygun şekilde manipüle edildiğinde, ruh hali üzerinde farklı etkilere sahip olabilir. Örneğin, bilişsel işleme, maruz bırakma ve fayda bulma talimatları müdahale sonrası ruh halini etkiler. Talimatların sonuçlara yayılma etkisi olduğu belirlenmiştir (109). Travagin ve arkadaşları (110), ergenler arasında akran sorunları yaşayanlar için

bilişsel işleme talimatları içeren yazı terapisi, standart ifade edici yazmadan daha etkili olabileceğini bulmuştur.

9. Yazı Terapisinin Etkililiği ve Sağaltım Etkisi

Yazı terapisi, Bilişsel Davranışçı Terapi yöntemine kıyasla daha uygun maliyetli ve erişilebilir bir seçenek olabilir. Yazı terapisinin etkinliği konusunda çeşitli kanıtlar bulunmaktadır ve genel olarak kullanılması önerilmektedir. Yazı terapisinin, danışanların duygusal ifade etme konusunda zorluk çektiği durumlarda etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak, yazı terapisinin etkilerinin ne kadar kalıcı olduğu ve ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duyan kişilerde de aynı sonuçların alınıp alınmayacağı konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, birinci basamakta yazı terapisinin psikolojik sorunlara ve önemli psikolojik unsurlara sahip durumlar için etkili bir seçenek olduğunu kanıtlayacak yeterli kanıt mevcuttur (111). Yaratıcı ve ifade edici yazının terapötik amaçlarla kullanımına odaklanan araştırmalar, yazılı şekilde kendini ifade etmenin faydalı olduğunu göstermektedir (112)

Yazma eyleminin, terapi seanslarında ve günlük yaşamda birçok faydası bulunmaktadır. Yazmak, düşünceleri gerçekleştirir ve zihinsel durumları somut bir şekilde ifade ederken, sözlü olarak ifade edilen düşünceler kolayca kaybolabilir. Ayrıca yazı terapisi, bireylerarası kaçınma veya sosyal engelleme düzeyleri yüksek olan kişiler için etkili olabilir çünkü bu bireyler terapistle doğrudan etkileşimde bulunmadan zor duyguları yönetmek için terapötik bir araca sahiptir (20).

Kısaca yazı terapisi üzerinde yapılan araştırmalar, yazı terapisinin birçok faydası olduğunu göstermektedir. Yapılan bir meta-analizde, sağlık, psikolojik iyilik hali, fizyolojik işlevsellik ve genel işlevsellikte iyileşmeler olduğu belirtilmiştir. Bu analizde, yazmanın düşük ila orta düzeyde tedavi etkileri olduğu ve sağlık üzerinde önemli bir etkisi olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle, yazmanın sağlıkta iyileşmeyi, psikolojik iyilik halini, fizyolojik işlevselliği ve genel işlevselliği olumlu yönde etkilediği

görülmüştür (44). Diğer çalışmalar da travmatik olaylarla başa çıkmaya yardımcı olduğunu, depresif semptomları azalttığını, stresle ilişkili fiziksel hastalık riskini azalttığını ve olumlu gelişimi teşvik ettiğini belirtmektedir (113). Ayrıca, çalışma belleği kapasitesinde artış gibi faydaların da olduğu gözlemlenmiştir (114). Yazı terapisinin sağlık ve iyilik hali açısından olumlu etkileri olduğu ve birçok fayda sağladığı söylenebilir.

Yazı terapisi anlık etkileri genellikle sıkıntı, olumsuz ruh hali ve fiziksel semptomlarda kısa süreli bir artış ve olumlu ruh halinde bir azalma şeklinde görülmektedir. Yazı terapisi, yazan kişilerin yazdıklarını daha kişisel, anlamlı ve duygusal olarak değerlendirdiği görülmektedir. Ancak, uzun vadeli takip sonuçlarına göre, yazı terapisi sağlık yararlarına dair kanıtlamış sonuçlara sahiptir. Bu sağlık yararları arasında daha az stres nedeniyle doktor ziyareti, geliştirilmiş bağımsızlık sistemi işleyişi, düşük kan basıncı, geliştirilmiş akciğer ve karaciğer fonksiyonu, hastanede daha az gün geçirme gibi sonuçlar bulunmaktadır. Ayrıca, yazı terapisi sosyal ve davranışsal sonuçları arasında işe devamsızlığın azalması, iş kaybından sonra daha hızlı bir şekilde yeniden iş bulma, geliştirilmiş çalışma belleği, sportif performansın iyileşmesi ve daha yüksek öğrenci not ortalaması gibi sonuçlar da yer almaktadır (22).

Genel olarak yazı terapisi sayesinde, duygular direkt olarak ifade edilebilir (115). Yazı terapisi, travma sonrası stres bozukluğu için kanıta dayalı bir tedavidir ve diğer kanıta dayalı tedavilere yanıt vermeyen danışanlar için yararlı bir terapi alternatifi oluşturabilir (2). Terapötik ilişkide daha fazla danışan kontrolü sağlanır. Danışanlar yazarak deneyimlerini tanımlayabilir, en uygun çözümleri keşfedebilir ve kendi hızlarında ilerleyebilirler (31). Utanç gibi engelleyici duygular yazmayla aşılabılır (116). Danışanın kendi iyileşmesine aktif katılımı teşvik edilir ve hayat hikayesini yeniden yazması desteklenir (117). Yazılı terapist, başarılar kaydedilebilir ve danışanlar bunları zaman zaman yeniden okuyabilir, bu da öz saygıyı artırır. Süpervizyon süreci daha şeffaf hale gelir ve kayıp danışanlar daha kolay tespit edilebilir (118).

Yazı terapisi, refleksif ve odaklanmış yazmanın insanların kendileri hakkında daha bilgili olmalarını ve eylemlilik duygularını artırmalarını sağlama gücünü vurgular. Yazmak, terapiye katılmayan bireyler için değerli bir önleyici terapi biçimi olabilir (119). Yazılı terapi, ucuz, basit ve erişilebilirdir. Ayrıca, danışmanlık veya geleneksel psikoterapiye katılmak istemeyen veya katılmayan danışanlara ulaşmak için etkili bir yöntem olabilir. Yazı terapisi için rahat bir zaman ve yer seçmek, bir yazma stili oluşturmak ve niyetleri belirlemek önemlidir. Yazılanlar tekrar okunarak düşünce ve davranış kalıpları analiz edilebilir.

10. Yazı Terapisi İçin Öneriler

Yazı terapisinin uygulamalı ve klinik psikolojide kullanımına yön verebilecek öneriler aşağıda sunulmuştur (4, 22).

❖ *Yaza terapisi için terapi zaman sıklık ve sürelerine yönelik öneriler*

- Yazma, düzenli bir şekilde belirli bir zamanda yapılmalıdır.
- Yazma süresi terapötik konulara bağlı olarak değişebilir, 15 dakikadan 1 saate kadar sürebilir ve yazma sıklığı haftada bir ile günde bir arasında değişebilir.
- Yazma için en iyi zaman, danışanın dürtü veya sorunun en güçlü olduğu zamanlardır.
- Yazmak için günler veya haftalar boyunca üç veya dört kez 20 dakikalık süre ayrılmalıdır.
- Yazma seansları, daha spesifik ve duygusal olarak yüklü konularda daha sık olabilir.
- Düzenli bir yazma programını benimsemek önemlidir.

❖ *Yaza terapisi için konularına yönelik öneriler*

- Konu olarak belirlenmiş bir konu önermek, danışana daha fazla odaklanma ve yön duygusu sağlayabilir.

- Danışan, kendini özgürce ifade edebileceği ve kesintisiz yazabileceği bir ortamda yazmaya teşvik edilmelidir.

- Ancak, daha az yapılandırılmış bir yaklaşım, danışanın kendiliğindenliğini teşvik edebilir ve sorunlu düşüncelere veya gizli sorunlara dair ipuçları sunabilir.

❖ *Yaza terapisi için Yazı Türüne yönelik öneriler*

- Danışman, danışanı cümle yapısını, dilbilgisini veya mantığı düşünmeden doğal ve rahat bir şekilde yazmaya teşvik etmelidir.

- Danışanların yazılarıyla ilgili olası sorunları önlemek için, danışanların okuma ve yazma becerilerinin seviyesini dikkate almak önemlidir.

- Eğitim seviyesi düşük, engelli olan veya okuma ve yazma konusunda zorluk yaşayan danışanlara teyp kayıtları kullanarak yardımcı olunabilir.

- Bazı danışanlar yazmak yerine konuşmayı tercih edebilir ve bu onların daha rahat hissettiği bir iletişim aracı olabilir.

- Yazma yöntemi kullanılmaya başlandığında, deney yapmak ve danışanların geri bildirimlerine göre prosedürleri gözden geçirmek önemlidir.

❖ *Yaza terapisi için Yazı İçeriğine yönelik öneriler*

- Yazıların zararlı olmadığından emin olunmalıdır.

- Yazma, eylem yerine kullanılmamalı ve bireylerin içe kapanmasına yol açmamalıdır.

- Yazma, yeni bakış açıları ve çözümler arayarak, sorunlara faydalı şekilde düşünme sürecine katkıda bulunmalıdır.

- Yazma görevleri ev ödevi olarak veya terapi seansları sırasında veya sonrasında verilebilir.
- Yazma işlemi dikkat dağıtıcı unsurlardan uzakta, özel bir yerde ve kişiselleştirilmiş olarak yapılmalıdır.
- Ayrıca mümkünse danışan seçenek olarak elle veya bilgisayarda yazma imkanına sahip olmalıdır.
- ❖ **Yaza terapisi için Etik İlkelerine yönelik öneriler**
- Danışanlara, yazdıklarının sadece kendileri için olduğu, gizlilik ve anonimliğin sağlandığı ve yazıları okunmayacağı açıklanmalıdır.
- Yazılara geri bildirim verilmemelidir ve yazılar danışan tarafından veya klinik dosyadan ayrı olarak saklanmalıdır.
- Danışanlara travmatik veya stresli bir deneyim seçme özgürlüğü verilerek yazıyı dayatmak yerine yazıyı yapılandırmalarına izin verilmelidir.
- Eğitimli bir terapist, profesyonel danışmanlık ve destek sağlamalıdır.

11. Sonuç

Sonuç olarak, yazı terapisi duygusal iyileşme, kişisel gelişim ve ruhsal büyüme için bir yol sunar. Yazmak, duyguları ve düşünceleri derinlemesine keşfetmeye yardımcı olur ve farklı amaçlar için kullanılabilir.

Psikolojik terapilerde kullanılan yazma tekniklerinin çok sayıda terapötik modalitede kullanılabileceği öne sürülmüştür (120). Bu teknikler günlük tutma, kişisel otobiyografi oluşturma, anıları hatırlama, masal ya da hikâye yazma, bağışlama ve minnettarlık mektupları hazırlama gibi çeşitli şekillerde uygulanabilir (121). Araştırma sonuçları, yazma tekniklerinin konuşma terapisini kolaylaştırabileceğini ve potansiyel olarak toplam tedavi süresini azaltabileceğini göstermektedir. Teknolojik iletişim araçlarıyla da kolayca uygulanabilen bu teknikler, psikolojik terapilere erişilebilirliği artırabilir. Bu nedenle, bu tekniklerin terapötik müdahalelere entegre edilmesinin genç danışanlar için cazip bir öneri olabileceği düşünülebilir. Teknolojik cihazlar terapistlerin rolünü de dönüştürebilir ve iletişimi kolaylaştırabilir. Yazı terapisi, duygularını ifade etmekte güçlük çeken bireylere yardımcı olabilecek etkili bir psikoterapi yöntemini temsil etmekte ve klinik psikolojideki bir dizi psikopatoloji sorunu için etkili, uygulanabilir ve ekonomik bir terapi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Peterkin AD, Prettyman AA. Finding a voice: revisiting the history of therapeutic writing. *Medical Humanities*, 2009; 35(2): 80-88.
2. Ruini C, Mortara CC. Writing technique across psychotherapies—From traditional expressive writing to new positive psychology interventions: A narrative review. *J Contemp Psychother*, 2022; 52: 23-34.
3. Van der Oord S, Lucassen S, Van Emmerik AA, Emmelkamp PM.. Treatment of post-traumatic stress disorder in children using cognitive behavioural writing therapy. *Clin Psychol Psychother*, 2010; 17(3): 240-249.
4. Kerner EA, Fitzpatrick MR. Integrating writing into psychotherapy practice: A matrix of change processes and structural dimensions. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*, 2007; 44(3): 333.
5. Jack SJ, Ronan KR. Bibliotherapy: Practice and research. *School psychology international*, 2008;29(2): 161-182.
6. Friedman HS, Silver RC. (Edited by). *Foundations of Health Psychology*. In: Pennebaker JW, Chung CK. *Expressive Writing, Emotional Upheavals, and Health*. Oxford: Oxford University Press, 2007: 263-284.
7. Moy JD. Reading and writing one's way to wellness: The history of bibliotherapy and scriptotherapy. *New Directions in Literature and Medicine Studies*, 2017; 15-30.
8. Greenberg LS, Safran JD. *Emotion, Psychopathology, and Psychotherapy*. Cambridge: Academic Press, 1990.
9. Wright J, Chung MC. Mastery or mystery? Therapeutic writing: a review of the literature. *British Journal of Guidance and Counselling*, 2001; 29(3): 277-291.
10. Riordan RJ. *Scriptotherapy: Therapeutic writing*

- as a counseling adjunct. *Journal of Counseling & Development*, 1996; 74(3): 263-269.
11. Pennebaker JW, Evans JF. *Expressive writing: Words that heal*. Enumclaw, WA: Idyll Arbor, 2014.
 12. Horowitz R. (Edited by). *The Routledge International Handbook of Research on Writing*. In: Singer GHS, Jessica E, Talitha B, Destiny H, Zhang H. *Writing as Physical and Emotional Healing: An Umbrella Review of Meta-Analyses*. New York: Routledge Taylor & Francis, 2023: 394-407.
 13. Gladding ST, Drake Wallace MJ. *Scriptotherapy: Eighteen writing exercises to promote insight and wellness*. *Journal of Creativity in Mental Health*, 2018; 13(4): 380-391.
 14. Murray B. *Writing to heal*. *Monitor*, 2002; 33(6): 54.
 15. Christianson SA. (Edited by). *Overcoming Traumatic Memories*. In: Harber KD, Pennebaker JW. *The Handbook Of Emotion And Memory: Research And Theory*. Hillsdale, NJ : Lawrence Erlbaum Associates, 1992: 359-387.
 16. Karacabay HV, Tuzcuoğlu AS. *Anlatı Terapisi: Terapötik Dünyaya Yeni Renkler Katmak Üzerine Bir Derleme*. *İZÜ Eğitim Dergisi*, 2023; 5(9): 1-20.
 17. Lange A. *Using writing assignments with families managing legacies of extreme traumas*. *Journal of Family Therapy*, 1996; 18: 375-388.
 18. Lange A, Van De Ven JP, Schrieken B, Emmelkamp PMG. *Interapy Treatment of posttraumatic stress through the Internet: a controlled trial*. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 2001; 32(2): 73-90.
 19. Schoutrop MJA, Lange A., Hanewald G, Duurland C, Bermond B. *The effects of structured writing assignments on over-coming major stressful events: an uncontrolled study*. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 1997; 4: 179-185.
 20. Proctor C. (Edited by). *Positive Psychology Interventions in Practice*. In: Botella C, Banos RM, Guillen V. *Positive Technologies for Improving Health and Well-Being*. New York: Springer. 2017: 219-234.
 21. Pennebaker JW, Beall SK. *Confronting a traumatic event: toward an understanding of inhibition and disease*. *Journal of Abnormal Psychology*, 1986; 95(3): 274-281.
 22. Baikie KA, Wilhelm K. *Emotional and physical health benefits of expressive writing*. *Advances in psychiatric treatment*, 2005; 11(5): 338-346.
 23. Barclay LJ, Skarlicki DP. *Healing the wounds of organizational injustice: Examining the benefits of expressive writing*. *Journal of Applied Psychology*, 2009; 94(2): 511.
 24. Smyth J, Helm R. *Focused expressive writing as self-help for stress and trauma*. *Journal of clinical psychology*, 2003; 59(2): 227-235.
 25. Lepore SJ, Kliever W. (Edited by). *Expressive Writing and Health*. In: Gellman MD, Turner JR. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York Springer, 2013.
 26. Hunt C, Sampson F. *The Self on the Page: Theory and Practice of Creative Writing in Personal Development*. London: Jessica Kingsley, 1998.
 27. Lorenz TA, Meston CM, Stephenson KR. *Effects of expressive writing on sexual dysfunction, depression, and PTSD in women with a history of childhood sexual abuse: Results from a randomized clinical trial*. *The Journal of Sexual Medicine*, 2013; 10(9): 2177-2189.
 28. Montazeri M, Esmaeilpour K, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Golizadeh S, Mirghafourvand M. *The effect of writing therapy on anxiety in pregnant women: A randomized controlled trial*. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 2020; 14(2): e98256.
 29. Baum ES, Rude SS. *Acceptance-enhanced expressive writing prevents symptoms in participants with low initial depression*. *Cognitive Therapy and Research*, 2013, 37: 35-42.
 30. Mugerwa S, Holden JD. *Writing therapy: a new tool for general practice? The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*, 2012; 62(605): 661-663.
 31. Bolton G. *Every poem breaks a silence that had to be overcome: the therapeutic power of poetry writing*. *Feminist Review*, 1999; 62: 118-132.
 32. Stirman SW, Pennebaker JW. *Word use in the poetry of suicidal and nonsuicidal poets*. *American Psychometric Society*, 2001; 63: 517-522.
 33. Pennebaker JW. *Writing about emotional experiences as a therapeutic process*. *Psychological Science*, 1997; 8(3): 162-166.
 34. Thiel L, Sage K, Conroy P. *Retraining writing for functional purposes: A review of the writing therapy literature*. *Aphasiology*, 2015; 29(4): 423-441.
 35. Halpert, A, Rybin D, Doros G. *Expressive writing is a promising therapeutic modality for the management of IBS: a pilot study*. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105(11): 2440-2448.
 36. McGuire KM, Greenberg MA, Gevirtz R. *Autonomic effects of expressive writing in individuals with elevated blood pressure*. *J Health Psychol*, 2005; 10(2): 197-209.
 37. Lumley MA, Leisen JCC, Partridge TR, Meyer TM, Radcliffe AM, Macklem DJ, Naoum LA, Cohen JL, Lasichak LM, Lubetsky MR, Mosley-Williams AD, Granda JL. *Does emotional disclosure about stress improve health in rheumatoid arthritis? Randomized, controlled trials of written and spoken disclosure*. *Pain*, 2011; 152(4): 866-877.
 38. Sloan DM, Marx BP, Epstein EM, Dobbs JL. *Expressive writing buffers against maladaptive rumination*. *Emotion*, 2008; 8(2): 302-306.
 39. Van Emmerik AA, Reijntjes A, Kamphuis JH. *Writing therapy for posttraumatic stress: A meta-analysis*. *Psychotherapy and*

- psychosomatics, 2013; 82(2): 82-88.
40. Smith HE., Jones CJ, Theadom A, Horne R, Bowskill R, Hankins M, Frew AJ. Writing about emotional experiences reduces beta-agonist use in patients with asthma-3-month follow up of a randomised controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009; 123(2): S80-S80.
 41. Buda B. The writing cure: How expressive writing promotes health and emotional well-being. *Crisis*, 2002; 23(3): 139.
 42. Smyth JM, Stone AA, Hurewitz A, Kaell A. Effects of writing about stressful experiences on symptom reduction in patients with asthma or rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 1999; 281: 1304-1309.
 43. Meads C, Nouwen A. Does emotional disclosure have any effects? A systematic review of the literature with meta-analyses. *Int J Technol Assess Health Care*, 2005; 21(2): 153-164.
 44. Mogk C, Otte S, Reinhold-Hurley B, Kröner Herwig B. Health effects of expressive writing on stressful or traumatic experiences a meta analysis. *Psychosoc*, 2006; 16(3): Doc06.
 45. Costa AC, Abreu MV. Expressive and creative writing in the therapeutic context: from the different concepts to the development of writing therapy programs. *Psychologica*, 2018; 61(1): 69-86.
 46. Adams K. Writing as therapy. *Counseling and Human Development*, 1999; 31(5): 1.
 47. Bolton G. Boundaries of humanities: Writing medical humanities. *Arts and Humanities in Higher Education*, 2008; 7(2): 131-148.
 48. Lu Q, Stanton A.L. How benefits of expressive writing vary as a function of writing instructions, ethnicity and ambivalence over emotional expression. *Psychol Health*, 2010; 25(6): 669-684.
 49. Pachankis JE, Goldfried MR. Expressive writing for gay-related stress: Psychosocial benefits and mechanisms underlying improvement. *J Consult Clin Psychol*, 2010; 78(1): 98-110.
 50. Frattoroli J. Experimental disclosure and its moderators: A meta-analysis. *Psychol Bull*, 2006; 132(6): 823-865.
 51. Chandler GE. A creative writing program to enhance self-esteem and self-efficacy in adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*, 1999; 12(2): 70-78.
 52. Jordan K. Programmed distance writing: Divorce adjustment for children-a case study. *Family Therapy*, 2000; 27(2): 101.
 53. L'Abate L, Cox J. Programmed Writing: A Self-Administered Approach for Interventions with Individuals, Couples, and Families. Thomson Brooks, 1992.
 54. Garland A, Scott J. Using homework in therapy for depression. *Journal of Clinical Psychology*, 2002; 58(5), 489-498.
 55. Kazantzis N, Deane FP, Ronan KR, L'Abate L. Using Homework Assignments in Cognitive Behavior Therapy. New York: Routledge, 2005.
 56. Kazantzis N, Deane FP., Ronan KR. Homework assignments in cognitive and behavioral therapy: A meta-analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 2000; 7(2): 189.
 57. Progoff I. *At a Journal Workshop: The Basic Text and Guide for Using the Intensive Journal*. New York: Dialogue House, 1975.
 58. Wood J. *Transformation Through Journal Writing: The Art Of Self-Reflection for the Helping Professions*. Jessica Kingsley Publishers, 2012.
 59. Adams K. *The Way of The Journal: A Journal Therapy Workbook for Healing*. Sidran Press, 1998.
 60. Baldwin C. *One to One: Self-Understanding Through Journal Writing*. Rowman & Littlefield, 1977.
 61. Brockmeier J. *Beyond the Archive: Memory, Narrative, and the Autobiographical Process*. Oxford: Oxford University Press, 2015.
 62. Hunt C. *Therapeutic Dimensions of Autobiography in Creative Writing*. London: Jessica Kingsley Publishers, 2000.
 63. Bluck S. Autobiographical memory: Exploring its functions in everyday life. *Memory*, 2003; 11(2): 113-123.
 64. Chavis GG. *Poetry and Story Therapy: The Healing Power of Creative Expression*. London: Jessica Kingsley Publishers, 2011.
 65. Kennedy-Moore E, Watson JC. *Expressing Emotion: Myths, Realities, and Therapeutic Strategies*. New York: Guilford Press, 2001.
 66. Fredman, J. (2007). " All autobiography is storytelling, all writing is autobiography": Autobiography and the Theme of Otherness in JM Coetzee's *Boyhood: Scenes from Provincial Life*. Växjö: Växjö. University.
 67. Combs G, Freedman J. Narrative, poststructuralism, and social justice: Current practices in narrative therapy. *The Counseling Psychologist*, 2012; 40(7): 1033-1060.
 68. Abels SL. *Understanding Narrative Therapy: A Guidebook for the Social Worker*. New York: Springer Publishing Company, 2001.
 69. Hall JM, Powell J. Understanding the person through narrative. *Nursing research and practice*, 2011; 1: 293837.
 70. Frankl VE. On logotherapy and existential analysis. *American Journal of Psychoanalysis*, 1958; 18(1): 28.
 71. Batthyány A. *Logotherapy and Existential Analysis: Proceedings of the Viktor Frankl Institute Vienna, Volume 1*. New York: Springer, 2016.
 72. Frankl VE. *The will to Meaning: Foundations and Applications of Logotherapy*. London: Penguin, 2014.
 73. Rashid T, Seligman MP. *Positive psychotherapy: Clinician manual*. Oxford: Oxford University Press, 2018.
 74. Maggino F. (Edited by). *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. In: Rashid T. *Positive Psychotherapy*. Cham: Springer International Publishing, 2020: 1-8.
 75. Park N, Peterson C. *Positive Psychology and*

- Character Strengths: Application to Strengths-Based School Counseling. *Professional school counseling*, 2008; 12(2): 2156759X0801200214.
76. Wood AM, Froh JJ, Geraghty AW. Gratitude and Well-Being: A Review and Theoretical Integration. *Clinical psychology review*, 2010; 30(7): 890-905.
 77. Emmons RA, Mishra A. Why gratitude enhances well-being: What we know, what we need to know. *Designing positive psychology: Taking stock and moving forward*, 2011; 248-262.
 78. Emmons RA, Shelton CM. Gratitude and the science of positive psychology. *Handbook of positive psychology*, 2002; 18: 459-471.
 79. Tang MW, Cheng Y, Zhang YH, Liu SJ. Effect of a positive psychology expressive writing on stigma, hope, coping style, and quality of life in hospitalized female patients with schizophrenia: a randomized, controlled trial. *Perspectives in Psychiatric Care*, 2023; 1: 1577352.
 80. Seligman ME, Rashid T, Parks AC. Positive psychotherapy. *American psychologist*, 2006; 61(8): 774.
 81. van der Biessen DA, van der Helm PG, Klein D, van der Burg S, Mathijssen RH, Lolkema MP, de Jonge M.J. Understanding how coping strategies and quality of life maintain hope in patients deliberating phase I trial participation. *Psycho-Oncology*, 2018; 27(1): 163-170.
 82. McGary H. Forgiveness. *American Philosophical Quarterly*, 1989; 26(4): 343-351.
 83. Menahem S, Love M. Forgiveness in psychotherapy: The key to healing. *Journal of clinical psychology*, 2013; 69(8): 829-835.
 84. Enright RD. Forgiveness is a choice: A step-by-step process for resolving anger and restoring hope. *American Psychological Association*, 2019.
 85. Worthington EL, Witvliet CVO, Pietrini P, Miller AJ. Forgiveness, health, and well-being: A review of evidence for emotional versus decisional forgiveness, dispositional forgivingness, and reduced unforgiveness. *Journal of behavioral medicine*, 2007; 30(4): 291-302.
 86. Rashid T, Howes RN. Positive psychotherapy: Clinical application of positive psychology. *The Wiley handbook of positive clinical psychology*, 2016; 321-347.
 87. Thoresen CE, Luskin F, Harris AHS. Science and forgiveness interventions: Reflections and recommendations. *Dimensions of forgiveness: Psychological research and theological speculations*, 1998; 163-192.
 88. Jeste DV, Lee EE. The emerging empirical science of wisdom: definition, measurement, neurobiology, longevity, and interventions. *Harvard review of psychiatry*, 2019; 27(3): 127-140.
 89. Yang SY. A process view of wisdom. *Journal of Adult Development*, 2008; 15: 62-75.
 90. Staudinger UM. A psychology of wisdom: History and recent developments. *Research in Human Development*, 2008; 5(2): 107-120.
 91. Zachariae R, O'Toole MS. "The effect of expressive writing intervention on psychological and physical health outcomes in cancer patients—a systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology*, 2015; 24(11): 1349-1359.
 92. Fioretti C, Mazzocco K, Riva S, Oliveri S, Masiero M, Pravettoni G. Research studies on patients' illness experience using the Narrative Medicine approach: a systematic review. *BMJ Open*, 2016; 6(7): e011220.
 93. Savera ND, Purwaningrum R, Hidayat RR. A literature review: Does expressive writing effective to reduce stress?. *ProGCouns: Journal of Professionals in Guidance and Counseling*, 2022; 3(2): 87-99.
 94. Baikie KA, Geerligs L, Wilhelm K. Expressive writing and positive writing for participants with mood disorders: An online randomized controlled trial. *Journal of affective disorders*, 2012; 136(3): 310-319.
 95. Niles AN, Haltom KEB, Mulvenna CM, Lieberman MD, Stanton AL. Randomized controlled trial of expressive writing for psychological and physical health: the moderating role of emotional expressivity. *Anxiety, Stress & Coping*, 2014; 27(1): 1-17.
 96. Sultan N. Embodied self-care: Enhancing awareness and acceptance through mindfulness-oriented expressive writing self-disclosure. *Journal of Creativity in Mental Health*, 2018; 13(1): 76-91.
 97. Pearson M, Wilson H. Using expressive counselling tools to enhance emotional literacy, emotional wellbeing and resilience: Improving therapeutic outcomes with Expressive Therapies. *Counselling, Psychotherapy and Health*, 2008; 4(1): 1-19.
 98. Travagin G, Margola D, Revenson TA. How effective are expressive writing interventions for adolescents? A meta-analytic review. *Clinical psychology review*, 2015; 36: 42-55.
 99. Çelikbaş EÖ. Dışavurumcu Sanat Terapisi. *Safran Kültür ve Turizm Araştırmaları Dergisi*, 2019; 2(1): 20-37.
 100. Dean J, Potts HW, Barker C. Direction to an internet support group compared with online expressive writing for people with depression and anxiety: A randomized trial. *JMIR Mental Health*, 2016; 3(2): e12.
 101. Sheldon KM., Lyubomirsky S. How to increase and sustain positive emotion: The effects of expressing gratitude and visualizing best possible selves. *The journal of positive psychology*, 2006; 1(2): 73-82.
 102. Tangney JP, Miller RS, Flicker L, Barlow DH. Are shame, guilt, and embarrassment distinct emotions?. *Journal of personality and social psychology*, 1996; 70(6): 1256.
 103. Layous K, Lee H, Choi I, Lyubomirsky S. Culture matters when designing a successful happiness-increasing activity: A comparison of the United States and South Korea. *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 2013; 44(8): 1294-1303.
 104. Heron J. *Helping the client: A creative practical guide*. 2001. California: SAGE Publications.

105. Cooper P. Using writing as therapy: Finding identity. *British Journal of Occupational Therapy*, 2014; 77(12): 619-622.
106. Cummings JA, Hayes AM, Saint DS, Park J. Expressive writing in psychotherapy: A tool to promote and track therapeutic change. *Professional Psychology: Research and Practice*, 2014; 45(5): 378.
107. Hockemeyer JR, Smyth JM, Anderson CF, Stone AA. Is it safe to write? Evaluating the short-term distress produced by writing about emotionally traumatic experiences. *Psychosomatic Medicine*, 1999; 61(1): 99.
108. Ashworth M, Godfrey E, Harvey K, Darbshire L. Perceptions of psychological content in the GP consultation the role of practice, personal and prescribing attributes. *Fam Pract*, 2003; 20(4): 373-375.
109. Nazarian D, Smyth JM. An experimental test of instructional manipulations in expressive writing interventions: Examining processes of change. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 2013, 32(1): 71-96.
110. Travagin G, Margola D, Dennis JL, Revenson TA. Letting oneself go isn't enough: Cognitively oriented expressive writing reduces preadolescent peer problems. *Journal of Research on Adolescence*, 2016; 26(4): 1048-1060.
111. Bolton G, Howlett S, Lago C, Wright JK. *Writing Cures: An Introductory Handbook of Writing in Counselling and Therapy*. Hove: Brunner-Routledge, 2004.
112. Brewer WD. Mary Shelley on the therapeutic value of language. *Papers on Language and Literature*, 1994; 30(4): 387-407.
113. Glass O, Dreusicke M, Evans J, Bechard E, Wolever RQ. Expressive writing to improve resilience to trauma: A clinical feasibility trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2019;34:240-246.
114. Klein K, Boals A. Expressive writing can increase working memory capacity. *J Exp Psychol*. 2001;130:520-533.
115. Esterling BA, L'abate L, Murray EJ, Pennebaker JW. Empirical foundations for writing in prevention and psychotherapy: mental and physical health outcomes. *Clinical Psychology Review*, 1999; 19(1): 79-96.
116. Pennebaker JW. *Emotion, Disclosure and Health*. Washington, DC: American Psychological Association, 1995.
117. Ryle A. *Cognitive Analytic Therapy: Active Participation in Change: A New Integration in Brief Psychotherapy*. Chichester: John Wiley, 1990.
118. Mearns D. Supervision: a tale of the missing client. *British Journal of Guidance and Counselling*, 1995; 23(3): 421-427.
119. Wright J. Online counselling: Learning from writing therapy. *British Journal of Guidance & Counselling*, 2002; 30(3): 285-298.
120. Joseph S. *Positive Therapy: Building Bridges between Positive Psychology and Person-Centred Psychotherapy*. New York: Routledge, 2015.
121. Lyubomirsky S, Layous K. How do simple positive activities increase well-being?. *Current directions in psychological science*, 2013; 22(1): 57-62.

Ethics

Informed Consent: No informed consent was needed for this review.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Authorship Contributions: FB: Investigation, Project administration, Writing- original draft.

FB: Methodology, Resources, Writing - review & editing.

FB: Project administration, Resources, Software.

FB: Data curation, Investigation, Supervision.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Acknowledgement: We would like to thank Mrs Aylin Hermann who obtained this book from Germany and sent it to us.

Funding: This study has not any funding.