

SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER

VALUE IN HEALTH SCIENCES

Eylül/Sep 2025 Cilt/Vol: 15 Sayı/Issue: 03

SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER

(Eski Adı: Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi)

Value in Health Sciences

(former name: Journal of Duzce University Health Sciences Institute)

**e-ISSN: 2792-0542
(Eski e-ISSN: 2146-443X)**

**Cilt/Volume 15 - Sayı/Issue 3
Eylül/September 2025**

Sağlık Bilimlerinde Değer (Sağlık Bil Değer)
e-ISSN: 2792-0542

Value in Health Sciences (Value Health Sci)

Düzce Üniversitesi Adına İmtiyaz Sahibi / Publisher on behalf of Düzce University
Prof. Dr. Nedim SÖZBİR

Baş Editör / Editor in Chief
Doç. Dr. Emel ÇALIŞKAN

Editör Yardımcıları / Deputy Editors
Doç. Dr. Nuriye YILDIRIM
Doç. Dr. Salih Tunç KAYA

Editörler / Editors

Prof. Dr. Adnan ÖZÇETİN
Prof. Dr. Bilge Hilal ÇADIRCI
Prof. Dr. Cihadiye Elif ÖZTÜRK
Prof. Dr. Ege GÜLEÇ BALBAY
Prof. Dr. Eylem TAŞKIN
Prof. Dr. Görkem DÜLGER
Prof. Dr. Leyla ŞAHİN
Prof. Dr. Meryem ÇAM
Prof. Dr. Onur EŞBAH
Prof. Dr. Sayad KOCAHAN
Doç. Dr. Elif Pınar BAKIR
Doç. Dr. İsmail ŞİMŞİR
Doç. Dr. Nevin İNCE
Dr. Öğr. Üyesi Seher ZENGİN
Dr. Öğr. Üyesi Betül KEYİF
Uzm. Dr. Alpaslan YÜKSEL
Dr. Vesna Otašević

Mizanpaj / Layout
Dr. Öğr. Üyesi İlker KILIÇCIOĞLU
Öğr. Gör. Ferhan AÇIKGÖZ

Yazım ve Dil / Spelling and Language
Doç. Dr. Özge BEYAZÇİÇEK

İstatistik / Statistics
Öğr. Gör. Dr. Özge AKŞEHİRLİ
Öğr. Gör. Dr. Fisun KAŞKIR KESİN

İletişim / Contact
sabd@duzce.edu.tr

Sağlık Bil Değer, uluslararası hakemli bir dergidir ve yılda üç sayı elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir. Yayımlanan makalelerin sorumluluğu yazarlara aittir.

Value Health Sci is an international peer-reviewed journal and it is published three times a year electronically. The language of publication is Turkish or English. The responsibility of the articles published belongs to the authors.

Tarandığı İndeksler / Abstracting & Indexing
Türkiye Atıf Dizini (Turkey Citation Index), TR Dizin (TÜBİTAK/ULAKBİM), Türk Medline (Turkish Medline), Sobiad, Google Scholar, ROAD, EBSCO



Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ / RESEARCH ARTICLES

328-332	İn Vitro Parkinson Modelinde Melatonin Metabolitlerinden 6- Hidroksi Melatoninin Koruyucu ve Tedavi Edici Etkisinin Araştırılması <i>Yusuf Emre YILMAZ, Cansu KARA ÖZTABACI, Uygur Zahir SEVİNÇ, İrem KALFA, Enes KARABACAK, Akif Hakan KURT</i>
333-339	Bir Üniversite Hastanesinde Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Suşlarının Antibiyotik Direnç Profili <i>Fatma AVCIOĞLU, Ersin ŞENTÜRK, Mustafa BEHÇET, Yusuf AFŞAR, Emine Zuhur KALAYCI ÇEKİN, Hale Ahsen YARDİBİ DEMİR, Ayşe MERDEN, Muhammet Güzel KURTOĞLU</i>
340-347	The Effect of Basic Life Support Training based on Web-Based Application on Perceived Learning, Knowledge, Satisfaction and Self-Confidence: A Mixed Method Study <i>Selin KESKİN KIZILTEPE, Atiye ERBAS, Asli KURTOĞUZ</i>
348-354	Batı Karadeniz Subpopülasyonunda Ağız Kanseri Bilgi Düzeyinin ve Farkındalığının Değerlendirilmesi <i>Rabia ÇAYIR ARAS, Çiğdem ŞEKER, Gediz GEDUK</i>
355-366	KOAH Hastalarında Dispne ve Yorgunluk ile İlgili Yapılan Çalışmaların Bibliyometrik Analizi: Web of Science Örneği <i>Merve BOYBAŞI, Özlem ALTINBAŞ AKKAŞ</i>
367-376	Investigating the Relationship Between Nutritional Knowledge and Microbiota Awareness: A Cross-Sectional Study Among University Students <i>Negin ELMAS, Damla Zeynep BAYRAKTAR, Benay YILMAZ, Feyza CİMEN, Umut OZDEMİR, Umut TURKEL</i>
377-384	Üçüncü Basamak Bir Hastanede Oküler Lezyonların Histopatolojik Profili: Retrospektif Kesitsel Bir Çalışma <i>Fatma SÜMER, Çiğdem ÖZTÜRK</i>
385-392	Riskli Gebelerde Gebelik Stresi ile Prenatal Bağlanma Arasındaki İlişki ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi <i>Gözde DEMİR, Resmiye ÖZDİLEK</i>
393-400	Procrastinating Exercise Initiation: Exercise Procrastination Scale (EPS) <i>İsmail İLBAK, Mehmet AKARSU, Serkan DUZ, Ahmet YASUNTİMUR, Zeynep İnci KARADENİZLİ, Stefan STOJANOVIC</i>
401-408	Serebral Palsili Çocuklarda Çocuk ve Bakım Veren Özellikleri ile Bakım Veren Yorgunluk ve Yaşam Kalitesi Parametreleri Arasındaki İlişki <i>Sezen TEZCAN, Eylem TÜTÜN YÜMİN, Seda AYZAŞ TAŞ</i>

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ / RESEARCH ARTICLES

409-416	Anticancer Effect of Usnea longissima Ach. Ethanolic Extract in HCT116 Colon Cancer Cells and Biofilm Inhibition Capacity <i>Ilker KILICCIOGLU, Aysegul AKKOYUNLU, Gorkem DULGER, Basaran DULGER</i>
417-427	Baba Katılımı Makalelerinin Bibliyometrik Analizi <i>Ferdağ YILDIRIM, Gülay DEMİR</i>
428-433	I'm a Little Refugee in ED: Trauma Exposure and Outcomes in Refugee Children <i>Mehmet Cihat DEMİR, Erdiç SENGÜLDÜR</i>
434-441	Nutritional Behaviors of Patients Undergoing Bariatric Surgery in Ramadan <i>Hande CENGİZ AÇIL, Ayşel GÜL, Özge YAMAN, Dilek AYGIN, Adem YUKSEL, Kerem KARAMAN</i>
442-447	The Histopathological Effects of Immobilization Stress on Rat Testis Tissue, and The Protective Role of Lavender Essential Oil <i>Elfide Gizem BAKIRHAN, Ebru ANNAC, Gulru ESEN</i>
448-454	Clinical Outcomes of Third Trimester Pregnant Women Presenting to the Emergency Department with Vaginal Bleeding: A 10-Year Retrospective Analysis <i>Betül KEYİF, Engin YURTCU, Toprak Mustafa ÖZTÜRK, Metehan ÖZEN, Sahra Merve Yıldız, Mustafa BOĞAN</i>
455-466	The Relationship Between Fear of Contagion\Transmission and Communicable Disease Risk Awareness and Ways of Prevention in Vocational School Students of the University <i>Bahar KEFELİ COL, Ayşe GÜMÜSLER BASARAN, Burcu GENÇ KOŞE, Emine BAKOĞLU</i>
467-472	A Guideline for the Localization of Treatment Points in Heel Pain <i>Mücahid Osman YÜCEL, Sonmez SAGLAM, Raşit Emin DALASLAN, Zekeriya Okan KARADUMAN, Mehmet ARICAN</i>
473-478	Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türlerinin Antifungal Duyarlılıklarının Disk Difüzyon Yöntemiyle Araştırılması <i>Hatice ERDEM, Emel AKBAŞ, Nida AKAR, Şükrü ÖKSÜZ</i>

DERLEMELER / REVIEWS

479-483	Nutritional Support in Palliative Care: The Dietitian's Critical Role <i>Kadriye TOPRAK, İlknur Gökçe YILDIRIM, Ebru ÖZLER</i>
---------	--

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DERLEMELER / REVIEWS

- | | |
|---------|--|
| 484-489 | Telerehabilitation Approaches in Pulmonary Rehabilitation Practices
<i>Sena CİNARLI, Betül AKYOL</i> |
| 490-497 | Yeme Bozuklukları ve Bağırsak Mikrobiyotası Etkileşim
<i>Fatma Öznur AFACAN, Gülperi DEMİR, Aliye ÖZENOĞLU</i> |
| 498-508 | Exploring miRNA Inhibiting Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis: Insights from Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Studies – A Traditional Review
<i>Doga KORUYUCU, Birsen CAN DEMİRDOĞEN</i> |
| 509-514 | Nadir Hastalıklarda Tedaviye Erişim: Mevcut Durum, Engeller ve Çözüm Önerileri
<i>Münire YILDIRIM, Hülya KESKİN</i> |

OLGU SUNUMLARI / CASE-REPORTS

- | | |
|---------|---|
| 515-519 | <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pnömonisi Seyrinde Gelişen Spontan Pnömotoraks: Olgu Sunumu
<i>Oğuz KARABAY, Yasin KARA, Güven ÇELEBİ, Hande MORALI, Aslı VATAN, Ertuğrul GÜÇLÜ</i> |
|---------|---|

DÜZELTME: CORRECTION / ERRATUM ARTICLES

- | | |
|-----|--|
| 520 | Düzeltilme Makalesi
<i>Nilgün Özbaş, Mevlüde Karadağ</i> |
|-----|--|

In Vitro Parkinson Modelinde Melatonin Metabolitlerinden 6- Hidroksi Melatoninin Koruyucu ve Tedavi Edici Etkisinin Araştırılması*

Yusuf Emre YILMAZ¹, Cansu KARA ÖZTABAG², Uygur Zarif SEVİNÇ²,
İrem KALFA², Enes KARABACAK², Akif Hakan KURT²

ÖZ

Amaç: Parkinson hastalığı (PH) beyindeki substantia nigra bölgesinde dopaminerjik nöronların kaybıyla birlikte bradikinezi, kas sertliği, bozulmuş duruş-yürüyüş, hipokinetik hareket bozukluğu ve istirahat tremoru ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. PH tedavisi, motor semptomları hafifletmeyi amaçlayan ancak zamanla önemli yan etkilere yol açan semptomatik tedavilerle sınırlıdır. Bu nedenle, semptomatik tedavilere alternatif olarak yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Melatonin, geniş kapsamlı düzenleyici özelliklerinin yanı sıra nöroprotektif rolü sayesinde, geleneksel tedavi yöntemlerine ek olarak PH tedavisinde umut verici bir alternatif oluşturmaktadır. Bu çalışmada, bir melatonin metaboliti olan 6-hidroksi melatonin'in (6-OHM) *in vitro* Parkinson modelinde koruyucu ve tedavi edici etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Glioblastoma (U-118MG) hücre hattında 6-hidroksi dopamin (6-OHDA) ile *in vitro* PH modeli oluşturulmuştur. 6-OHM'nin koruyucu etkilerini araştırmak için 50 µM konsantrasyonda 6-OHDA uygulanmasından 4 saat önce ve 6-OHM'nin tedavi edici etkilerini araştırmak için ise 6-OHDA uygulanmasından 4 saat sonra 3 farklı konsantrasyonlarda (7nM, 8nM, 9nM) 6-OHM uygulanmıştır. Hücre canlılığı XTT (2,3-bis [2-metoksi-4-nitro-5-sulfofenil] 2H-tetrazolium-5-karboksianilid tuzu) testi kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: 6-OHM, tek başına uygulandığında hücre hattında toksik bir etki göstermemiştir. 6-OHM, U-118 MG hücre hattında 6-OHDA ile oluşturulan *in vitro* PH modelinde hem koruyucu hem de tedavi edici etki göstermiştir. Bulgularımıza göre 7 nM, 8 nM ve 9 nM konsantrasyonları sırasıyla hücre canlılığını sırasıyla %18,2, %17,8, %17,3 artırarak koruyucu etki, sırasıyla %6,7, %6,2 ve %5 artırarak tedavi edici etki göstermiştir.

Sonuç: Bu deneysel çalışma 6-OHM'nin tek başına veya güncel olarak kullanılan Parkinson ilaçlarıyla birlikte, deney hayvanları ve klinik çalışmalar sonrasında PH'ye karşı koruyucu ve terapötik bir ajan olarak geliştirilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı; oksidatif stres; melatonin; nörodejeneratif hastalıklar.

Investigation of Protective and Therapeutic Effects of 6-Hydroxy Melatonin, a Melatonin Metabolite, in an *In Vitro* Parkinson's Model

ABSTRACT

Aim: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, presenting with bradykinesia, muscle rigidity, impaired posture-gait, hypokinetic movement disorders, and resting tremor. PD treatment is limited to symptomatic therapies that alleviate motor symptoms but cause significant side effects over time. Therefore, new therapeutic approaches are needed as alternatives to symptomatic treatments. Melatonin, with its broad regulatory properties and neuroprotective role, offers a promising alternative in PD treatment alongside conventional methods. This study aimed to investigate the protective and therapeutic effects of 6-hydroxymelatonin (6-OHM), a melatonin metabolite, in an *in vitro* Parkinson's model.

Material and methods: An *in vitro* PD model was established using 6-hydroxydopamine (6-OHDA) in glioblastoma (U-118MG) cell line. To investigate 6-OHM's protective effects, 6-OHM was applied at three concentrations (7 nM, 8 nM, 9 nM) 4 hours before 50 µM 6-OHDA treatment. For therapeutic effects, 6-OHM was applied 4 hours after 6-OHDA treatment. Cell viability was measured using XTT assay.

Results: 6-OHM showed no toxic effects when applied alone. 6-OHM demonstrated both protective and therapeutic effects in the 6-OHDA-induced *in vitro* PD model. The 7 nM, 8 nM, and 9 nM concentrations increased cell viability by 18.2%, 17.8%, and 17.3% respectively for protective effects, and by 6.7%, 6.2%, and 5% respectively for therapeutic effects.

1 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bolu, Türkiye

2 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author Akif Hakan KURT, e-mail: hakankurt@ibu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 24.11.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 13.06.2025

*Bu çalışma Yusuf Emre YILMAZ'ın 2209-A TÜBİTAK (1919B012309524) projesinden üretilmiştir.



Conclusion: This experimental study demonstrates that 6-OHM could be developed as a protective and therapeutic agent against PD, either alone or combined with current Parkinson's medications, following animal and clinical studies.

Keywords: Parkinson's disease; oxidative stress; melatonin; neurodegenerative diseases.

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından (AH) sonra gelen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (1). Dünya'da 10 milyondan fazla insanın PH'ye sahip olması ve sadece ABD'de bir yılda yaklaşık 52 milyar doların PH tedavisi için harcandığı göz önüne alındığında; daha ucuz ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir (2). PH'nin etiolojisinde risk faktörleri kesin olarak belirlenememiş olsa da genetik, ileri yaş ve çevresel faktörler büyük rol oynamaktadır. Bununla beraber, en büyük risk faktörünün yaş olması da geriatric dönemde bu hastalığın daha sık görülmesine sebep olmaktadır. Özellikle 60 yaşından sonra, ortalama 1000 kişide 1-2 kişi PH'ye yakalanırken bu oran 65 yaş ve üstü kişilerde 100 kişide 1'e yükselmektedir. İstirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, postüral instabilite ve yürüme bozukluğu PH'de görülen tipik klinik özelliklerdendir (1).

Bu hastalığın etyopatogenezinde nöro-inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres gibi moleküler mekanizmalar görülmektedir. Orta beyinde yer alan substantia nigra ve corpus striatumda ilerleyen seviyelerde dopamin kaybı oluşmakta ve çoğu hastada ilk belirtiler ortaya çıkmadan önce PH meydana gelmektedir (3). Modern tıpta PH tedavisi için asıl amaç, motor semptomları giderip hastanın günlük yaşantısını kolaylaştırmaya çalışmaktır (4). Ancak zamanla önemli yan etkilere yol açmaları kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu nedenle, yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Kan-beyin bariyerini kolayca geçebilme özelliğine sahip olması nedeniyle melatonin ve metabolitleri de umut vadetmektedir.

PH'nin moleküler ve hücre mekanizmalarını araştırmak için kullanılan deneysel modeller arasında 6-Hidroksidopamin (6-OHDA), 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+), Rotenone, N,N'-dimethyl-4,4'-dipyridylum dichloride (Paraquat), Lactacystin ve Maneb örnek verilebilir (5-12). Dopaminin sentetik bir analogu olan 6-OHDA, 1960'lardan bu yana nörodejeneratif süreçleri incelemek için yaygın olarak kullanılan bir nörotoksindir (5,6). Bu bileşik, dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlara seçici olarak hasar vererek, PH'nin karakteristik özelliği olan substantia nigra pars compacta (SNpc) nöron kaybını başarıyla modellemektedir (7). 6-OHDA'nın hem *in vitro* hem de *in vivo* uygulamaları, dopaminerjik nöron dejenerasyonunun altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına ve potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır (13).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), temel olarak epifiz bezinden salgılanan bir hormondur. Deri, beyincik, böbrekler, karaciğer, pankreas ve yumurtalıklar da dahil olmak üzere çok sayıda organda da sentez edilebilmektedir (14). Amfifilik yapıya sahip olması; fizyolojik bariyerleri aşması ve lokal olarak üretilen antioksidanlara karşı biyomolekülleri yerinde korumasını sağlamaktadır (15).

Melatonin ve birincil hepatik metaboliti olan 6-hidroksimelatonin (6-OHM) serbest radikalleri yok etme özellikleri ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilme kapasitesi, onun nöroprotektif bir etkiye sahip olabileceğine işaret etmektedir (16,17). Melatoninin en önemli özelliğinden biri düşük toksisiteye sahip olmasıdır. Yapılan çalışmalar, günlük 1 grama kadar melatonin alımının toksik olmadığını göstermiştir (18). Nörodejeneratif hastalıklar açısından melatonin, PH'da çoklu mekanizmalar üzerinden nöroprotektif etkiler göstermektedir; bu mekanizmalar dendritik yoğunluğun artırılması, sinaptik plastisitenin restorasyonu, alfa-sinüklein agregasyonunun ve toksisitesinin inhibisyonu, oksidatif stresin ve nöroinflamasyonun azaltılması ile mitokondriyal fonksiyonların iyileştirilmesini içermektedir (19,20). Ayrıca melatonin, uyku ritmini, vücut bağışıklığını ve beyin homeostazını düzenlemektedir (20). Bununla birlikte antioksidan, anti-inflamatuar, anti-hipertansif, antiplatelet ve anti-trombotik etkilere de sahiptir (21-24). Ayrıca vücuttaki hücreleri yenilemede ve yaşlanmayı geciktirmede rol oynamaktadır (17). Melatoninin direkt veya dolaylı yoldan antioksidan özelliği hücrelerde koruyucu bir etki sağlamaktadır. Bu koruyucu etki, PH ve AH gibi nörolojik hastalıkların patogenezi önleyebilmektedir (25).

Melatonin başlıca karaciğerde ikincil olarak böbrekte hızlıca metabolize edilmektedir. Melatonin'in iki adet metaboliti vardır: birincisi 6-OHM diğeri ise 6-sülfattoksi-melatonin (6-SM). Melatonin, karaciğerde CYP1A2 enzimi aracılığıyla 6-OHM'e hidroksillenir, ardından %10 glukuronik asit ve %90 sülfirik asit ile konjuge olup idrardan atılır. 6-SM ise inaktiftir ve idrar atılımı, melatonin plazma konsantrasyonlarını yansıtmaktadır (26).

Yapılan çalışmalara bakıldığında, melatoninin PH gibi nörodejeneratif hastalıklar üzerinde nöroprotektif etkilerinin olduğu bilinirken 6-OHM'nin PH modeli oluşturularak yapılan *in vitro* çalışmalarında koruyucu ve tedavi edici etkisi üzerinde bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmada, kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen bir melatonin metaboliti olan 6-OHM'nin, *in vitro* PH modelinde koruyucu ve tedavi edici etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

U-118 MG hücre hattı, American Type Tissue Culture Collection (ATCC) firmasından temin edildi. Hücreler %1 Penisilin-Streptomisin, %1 L-glutamin ve %10 Fetal Bovine Serum (FBS) ile desteklenmiş Dulbecco Modified Eagle Medium (DMEM) besiyerinde kültüre alınarak ve 37°C'de %5 CO₂ varlığında çoğaltıldı. Hücrelerin kontrolleri her gün ters ışık mikroskobu aracılığıyla yapıldı ve hücreler yaklaşık %70-80 konfluente ulaştıklarında pasajlanarak çoğaltıldı.

Hücre Proliferasyonun Canlılık Testi

Hücre canlılığını proliferasyonu değerlendirmek amacı ile günümüzde en yaygın olarak kullanılan XTT (2,3-bis [2-metoksi-4-nitro-5-sulfofenil] 2H-tetrazolyum-5-karboksianilid tuzu) yöntemi kullanıldı (27). U-118MG hücre hattı 96-kuyucuklu platelere her bir kuyucukta 1x10⁴ hücre olacak şekilde DMEM besiyeri ortamında ekildi. 24 saat sonra platelerin içindeki besiyeri uzaklaştırıldı ve kuyucuklara fenol red içermeyen DMEM içerisinde 50 µM

konsantrasyonda 6-OHDA (Sigma-Aldrich) ile *in vitro* PH modeli oluşturuldu. 6-OHM (Sigma-Aldrich)'nin koruyucu etkilerini araştırmak için 50 µM konsantrasyonda 6-OHDA uygulanmasından 4 saat önce ve 6-OHM'nin tedavi edici etkilerini araştırmak için 6-OHDA uygulanmasından 4 saat sonra 3 farklı konsantrasyonda (7 nM, 8 nM, 9 nM) 6-OHM uygulanarak 20 saat boyunca inkübe edildi. Kültür süresinin dolmasıyla hücrelere XTT (Cell Proliferation Kit II (XTT)) çözeltisi eklenip 4 saat inkübe edildi ve süre sonunda 450 nm dalga boyundaki absorbans değerleri mikropilaka okuyucu ile saptandı. Bu projede 6-OHDA ve 6-OHM'nin kullanım konsantrasyonu belirlenirken daha önce farklı çalışmalarda ve kendi çalışmalarımızda etkinliklerini test ettiğimiz konsantrasyonlar seçilmiştir (28).

Yüzde Canlılık = [Örnek absorbans ortalama / Kontrol absorbans ortalama] x 100

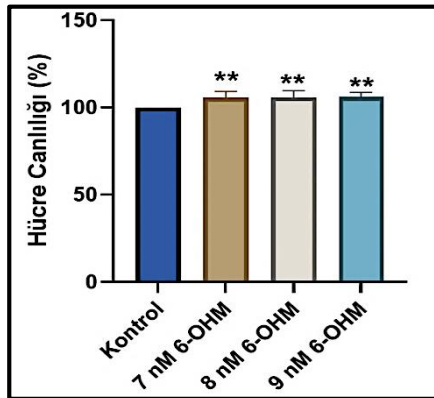
İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi ve gösteriminde ortalama±standart sapma kullanıldı. Varyansların homojen dağılımı varsayımı Levene testi ile bakıldı. Varsayım sağlanmadığından gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Post-hoc değerlendirmeler Dunn testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyleri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler GraphPad Prism 10.4.0.621 (Windows, GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA, www.graphpad.com) ve Jamovi 2.4.8 (Windows, The jamovi project, Sydney, Australia, https://www.jamovi.org) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

U-118 MG hücrelerinde 6-OHM etkisinin değerlendirilmesi

Terapötik bir ajan olarak kullanılan 6-OHM, U-118 MG hücrelerinde farklı konsantrasyonlarda (7 nM, 8 nM ve 9 nM) tek başına uygulandığında herhangi bir hücre hasarına neden olmamakla birlikte kontrol ile karşılaştırıldığında uygulanan tüm konsantrasyonlarda sırasıyla %5,7, %5,8 ve %6,1 oranla hücre canlılığında artışa sebep olmuştur (n=8; 7 nM, $p = 0,006$; 8 nM, $p = 0,005$; 9 nM, $p = 0,001$; Şekil 1).



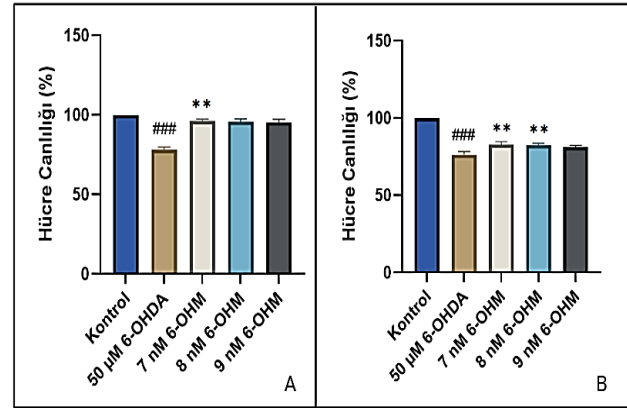
Şekil 1. Glioblastoma (U-118 MG) hücrelerinde 6-Hidroksimelatonin'in (6-OHM) hücre canlılığı üzerine etkisi (%). Veriler yüzde ortalamaları ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir (n=8; **: $p < 0,01$; 7 nM, $p = 0,006$; 8 nM, $p = 0,005$; 9 nM, $p = 0,001$).

In vitro PH modelinde 6-OHM'nin koruyucu etkisinin değerlendirilmesi

In vitro PH modelinde, koruyucu ve tedavi edici ajan olarak kullanılan 6-OHM, U-118 MG hücrelerinde 50 µM 6-OHDA ile oluşturulan hasar öncesi farklı konsantrasyonlarda uygulandığında, uygulanan tüm konsantrasyonlarda (7 nM, 8 nM ve 9 nM) 6-OHDA'nın oluşturduğu hücresel hasarı sırasıyla %18,2, %17,8, %17,3 oranında azaltmıştır, 7 nM konsantrasyonda istatistiksel olarak anlamlı etki görülmüştür (n=8; 7 nM, $p = 0,021$; 8 nM, $p = 0,062$; 9 nM, $p = 0,148$; Şekil 2A).

In vitro PH modelinde 6-OHM'nin tedavi edici etkisinin değerlendirilmesi

U-118 MG hücrelerinde 50 µM 6-OHDA ile hasar oluşumundan sonra farklı konsantrasyonlarda 6-OHM uygulandığında, uygulanan tüm konsantrasyonlarda (7 nM, 8 nM ve 9 nM) 6-OHDA'nın oluşturduğu hücre hasarını sırasıyla %6,7, %6,2, %5 azaltmıştır, bu etki 7 nM ve 8 nM konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunurken 9 nM konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hücre canlılığını artırmıştır (n=8; 7 nM, $p = 0,011$; 8 nM, $p = 0,029$; 9 nM, $p = 0,458$; Şekil 2B).



Şekil 2. A) Glioblastoma (U-118 MG) hücrelerinde 6-Hidroksidopamin (6-OHDA) ile hasar oluşturmada önce 6-Hidroksimelatonin'in (6-OHM) uygulamasının hücre canlılığı üzerine koruyucu etkisi (%) (Kontrol ile karşılaştırıldığında, ###: $p < 0,001$; 50 µM 6-OHDA grubu ile karşılaştırıldığında, **: $p < 0,01$), B) U-118 MG hücrelerinde 6-OHDA ile hasar oluşturduktan sonra 6-OHM uygulamasının hücre canlılığı üzerine tedavi edici etkisi (%). Veriler yüzde ortalamaları ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir (n=8; Kontrol ile karşılaştırıldığında, ###: $p < 0,001$; 50 µM 6-OHDA grubu ile karşılaştırıldığında **: $p < 0,01$).

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda U118-MG hücre hattında, 6-OHDA ile oluşturulan PH modelinde 6-OHM'nin koruyucu ve tedavi edici etkilerini tespit etmeyi amaçladık. Çalışmamızın bulgularına göre, 6-OHM'nin uygulanan tüm konsantrasyonlarında hücre canlılığı artış göstererek, 6-OHM'nin hücreler üzerinde koruyucu ve tedavi edici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. PH modelini oluşturmak amacıyla kullanılan 6-OHDA konsantrasyonları, önceden yaptığımız doz-cevap uygulamaları sonucunda belirlenmiştir. Yedi farklı konsantrasyonda U-118 MG hücre hattı üzerine uygulanmış ve en uygun konsantrasyon 50 µM olarak belirlenmiştir.

Nörodejeneratif hastalıkların günümüz tıp bilimindeki karmaşık ve çok boyutlu doğası, insan nörolojik sistemlerinin yapısal ve işlevsel dinamiklerini derinden etkilemektedir (29). Bunların arasında en yaygın olanlardan birisi de PH'dır. Sebepleri henüz tam olarak açığa çıkartılamamış olsa da çeşitli mekanizmalar üzerinden hastalığın semptomatik tedavileri devam etmektedir. PH'nda önemli tedavi potansiyellerinden biri melatonindir (30). Yapılan çalışmalarda, melatonin sadece PH değil birçok nörodejeneratif hastalıklar üzerinde de tedavi edici ve önleyici etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (30,31). Jimenez-Delgado ve ark. (32), yaptığı plasebo kontrollü, randomize, çift kör klinik çalışmada, Hoehn ve Yahr ölçeğine göre 1-3 arasındaki Parkinson hastalarına 3 ay boyunca her gün 50 mg melatonin vermiştir. Serbest radikallerin sebep olmasıyla oluşan Lipoperoksitler, bir tahlil kiti (FR12) kullanılarak kolorimetrik bir yöntemle ölçülmüştür. Üç aylık melatonin tedavisinin ardından lipoperoksitlerin plazma seviyeleri Parkinson hastalarında plasebo grubuna göre daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak sağlıklı kontrollerin seviyesine yakın olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Muhammad ve ark. (33), çalışmalarında, HT22 (fare hipokampal nöronal hücre hattı) hücre hattında skopolamin (3 mM) kullanarak oksidatif stres oluşturmuş, 100 ve 200 µM konsantrasyonlarda melatonin uygulayarak bu konsantrasyonlardaki melatonin uygulamasının nöroprotektif ve hafıza fonksiyonlarında iyileştirici etkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir. Lin ve ark., (34) 10 mg/kg dozunda melatonin, rotenon ile indüklenen PH sıçan modelinde striatumda α-sinüklein seviyelerini düşüğünü ortaya koymuştur. Bir diğer çalışmada, SH-SY5Y hücrelerinde Calyculin A uygulamasının nöronal yapısal proteinlerin fosforilasyon düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığı, ancak 50 µM melatonin uygulamasıyla bu değişikliklerin kısmen düzeltildiği ve melatoninin nöroprotektif etkiler sergilediği bildirilmiştir (35). Ayrıca, maneb ve paraquatla birlikte indüklenen fare PH modelinde, melatoninin dopaminerjik nöronları koruyarak oksidatif stresi ve apoptozu engellediği bildirilmiştir (36). MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) ile oluşturulan fare PH modelinde, melatoninin mitokondriyal disfonksiyonu ve nörodavranışsal bozuklukları hafiflettiği bildirilmiştir (37). Maharaj ve arkadaşlarının (38), yaptığı *in vivo* çalışmada, sıçan hipokampusunda demir ile indüklenen lipid peroksidasyonunun ve nekrotik hücre hasarının azalmasında, 6-OHM uygulamasının etkili olduğu bulunmuştur. Yaptığımız bu çalışmada ise, melatonin metabolitlerinden 6-OHM'nin, 6-OHDA ile oksidatif stres oluşturulan *in vitro* PH modelinde koruyucu ve tedavi edici etkisine ulaşılmıştır. Bulgularımız literatürle paralellik göstermektedir. 6-OHM'nin Parkinson tedavisinde etkili bir ilaç olarak kullanılabilmesi için hayvan ve klinik çalışmalarıyla desteklenmesiyle ileride potansiyel bir Parkinson ilacı olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Hücre kültürü ortamında oluşturulan *in vitro* PH modelinde, koruyucu ve tedavi edici etkiyi tespit edebilmek için 6-OHM kullanılmıştır. U-118MG hücre hattında 6-OHDA ile oksidatif stres oluşturulup *in vitro*

PH modeli yapılmıştır. Tek başına 6-OHM'nin, koruyucu etkilerine bakmak için öncesi uygulaması, tedavi edici etkisine bakmak için ise sonrası uygulamaları 7nM, 8nM ve 9nM konsantrasyonlarda uygulanmıştır. Deneyler sonucunda 6-OHM'nin, U-118 MG hücre hattında anlamlı derecede tedavi edici ve koruyucu etkisi bulunmuştur.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: A.H.K.; Tasarım: A.H.K., C.K.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme: Y.E.Y., C.K.Ö.; Analiz ve/veya Yorum: A.H.K., U.Z.S., E.K., İ.K.; Literatür Taraması: U.Z.S., Y.E.Y., E.K., İ.K., C.K.Ö.; Makale Yazımı: A.H.K., U.Z.S., Y.E.Y., C.K.Ö., İ.K., E.K.; Eleştirel İnceleme: A.H.K.

KAYNAKLAR

- Özsoy Ö. Deneysel Parkinson modeline glutatyon izopropil esterinin etkisi ve mekanizması [Doktora tezi]. Antalya: Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü;2012.
- Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*. 2018;4:21.
- Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Antolin I, Rodriguez C, Reiter RJ. Melatonin and Parkinson's disease. *Endocrine*. 2007;27(2):169-78.
- Gergin S. Parkinson olgusu yaratılan sıçanlarda düzenli uygulanacak yüzme egzersizi ve Melatonin'in striatum'daki nöronlar üzerindeki etkisi [Doktora tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2021.
- Thoenen H, Otten U, Haefely W, Stahli C. Diminished effect of sympathetic nerve stimulation in cats pretreated with 5-hydroxydopa; formation and liberation of false adrenergic transmitters. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol Exp Pathol* 1967;259:17-33.
- Richards JG, Tranzer JP. Electron microscopic localization of 5-hydroxydopamine, a 'false' adrenergic neurotransmitter, in the autonomic nerve endings of the rat pineal gland. *Experientia* 1969;25(1):53-4.
- Tranzer JP, Thoenen H. An electron microscopic study of selective, acute degeneration of sympathetic nerve terminals after administration of 6-hydroxydopamine. *Experientia* 1968;24(2):155-6.
- Noonong K, Sobhon P, Sroyraya M, Chaithirayanon K. Neuroprotective and neurorestorative effects of *Holothuria scabra* extract in the MPTP/MPP+-induced mouse and cellular models of Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2020;14:575459.
- Zhang M, He Q, Chen G, Li PA. Suppression of NLRP3 inflammasome, pyroptosis, and cell death by NIM811 in rotenone-exposed cells as an *in vitro* model of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2020;20(2-3):73-83.
- Menchinskaya E, Chingizova E, Pisyagin E, Likhatskaya G, Sabutski Y, Pelageev D, et al. Neuroprotective effect of 1,4-Naphthoquinones in an *in vitro* model of paraquat and 6-OHDA-induced neurotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9933.
- Lewis FW, Fairouz S, Elson JL, Hubscher-Bruder V, Brandel J, Soundararajan M, et al. Novel 1-hydroxypyridin-2-one metal chelators prevent and rescue ubiquitin proteasomal-related neuronal injury in

- an *in vitro* model of Parkinson's disease. Arch Toxicol. 2020;94(3):813-31.
12. Liu C, Liu Z, Fang Y, Liao Z, Zhang Z, Yuan X, et al. Exposure to dithiocarbamate fungicide maneb *in vitro* and *in vivo*: neuronal apoptosis and underlying mechanisms. Environ Int. 2023;171:107696.
 13. Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou MF, Benabid AL, Sadoul R, et al. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. Prog Neurobiol. 2001;65(2):135-72.
 14. Galano A, Reiter RJ. Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: from individual actions to collective protection. J Pineal Res. 2018;65(1):e12514.
 15. Majidinia M, Sadeghpour A, Mehrzadi S, Reiter RJ, Khatami N, Yousefi B. Melatonin: a pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways. J Pineal Res. 2017;63(1):e12416.
 16. Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbownik M, Calvo JR. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress *in vivo*. Biol Signals Recept. 2000;9(3-4):160-71.
 17. Antolin I, Mayo JC, Sainz RM, del Brio M de los A, Herrera F, Martin V, et al. Protective effect of melatonin in a chronic experimental model of Parkinson's disease. Brain Res. 2002;943(2):163-73.
 18. Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. Clin Drug Investig. 2016;36(3):169-75.
 19. Guo YL, Wei XJ, Zhang T, Sun T. Molecular mechanisms of melatonin-induced alleviation of synaptic dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;27(11):5070-82.
 20. Yoo YM, Joo SS. Melatonin can modulate neurodegenerative diseases by regulating endoplasmic reticulum stress. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2381.
 21. Tahan G, Gramignoli R, Marongiu F, Aktolga S, Cetinkaya A, Tahan V, Dorko K. Melatonin expresses powerful anti-inflammatory and antioxidant activities resulting in complete improvement of acetic-acid-induced colitis in rats. Dig Dis Sci. 2011;56(3):715-20.
 22. Simko F, Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. J Pineal Res. 2007;42(4):319-22.
 23. Hosseinzadeh A, Bagherifard A, Koosha F, Amiri S, Karimi-Behnagh A, Reiter RJ, Mehrzadi S. Melatonin effect on platelets and coagulation: implications for a prophylactic indication in COVID-19. Life Sci. 2022;307:120866.
 24. Böhm A, Lauko V, Dostalova K, Balanova I, Varga I, Bezak B, et al. In-vitro antiplatelet effect of melatonin in healthy individuals and patients with type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol Invest. 2023;46(12):2493-500.
 25. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. J Pineal Res. 2016;61(3):253-78.
 26. Arendt J, Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022.
 27. Dinç E, Ayaz L, Kurt AH. Protective effect of combined caffeic acid phenethyl ester and bevacizumab against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human RPE cells. Curr Eye Res. 2017;42(12):1659-66.
 28. Uras E, Kilicaslan D, Kurt AH, Alli B, Doğaner A. Melatonin metabolites protect human retinal pigment epithelial cells from death caused by oxidative stress. Pharm Chem J. 2021;55(8):762-768.
 29. Auso E, Gomez-Vicente V, Esquivia G. Biomarkers for Alzheimer's disease early diagnosis. J Pers Med. 2020;10(3):114.
 30. Cardinali DP. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:480.
 31. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular mechanisms of melatonin: insight from neurodegenerative diseases. Biomolecules. 2020;10(8):1158.
 32. Jimenez-Delgado A, Ortiz GG, Delgado-Lara DL, Fregoso-Aguilar T, Vazquez-Valls E, Ramos-Marquez ME, et al. Effect of melatonin administration on mitochondrial activity and oxidative stress markers in patients with Parkinson's disease. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:5577541.
 33. Muhammad T, Ali T, Ikram M, Khan A, Alam SI, Kim MO. Melatonin rescue oxidative stress-mediated neuroinflammation/neurodegeneration and memory impairment in scopolamine-induced amnesia mice model. J Neuroimmune Pharmacol. 2019;14:278-94.
 34. Lin CH, Huang JY, Ching CH, Chuang JI. Melatonin reduces the neuronal loss, downregulation of dopamine transporter, and upregulation of D2 receptor in rotenone-induced Parkinsonian rats. J Pineal Res. 2008;44(2):205-13.
 35. Li SP, Deng YQ, Wang XC, Wang YP, Wang JZ. Melatonin protects SH-SY5Y neuroblastoma cells from calyculin A-induced neurofilament impairment and neurotoxicity. J Pineal Res. 2004;36(3):186-91.
 36. Singhal NK, Srivastava G, Patel DK, Jain SK, Singh MP. Melatonin or silymarin reduces maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in the mouse. J Pineal Res. 2011;50(2):97-109.
 37. Patki G, Lau YS. Melatonin protects against neurobehavioral and mitochondrial deficits in a chronic mouse model of Parkinson's disease. Pharmacol Biochem Behav. 2011;99(4):704-11.
 38. Maharaj DS, Maharaj H, Daya S, Glass BD. Melatonin and 6-hydroxymelatonin protect against iron-induced neurotoxicity. J Neurochem. 2006;96(1):78-81.

Bir Üniversite Hastanesinde Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profili

Fatma AVCIOĞLU ¹, Ersin ŞENTÜRK ¹, Mustafa BEHÇET ¹, Yusuf AFŞAR ¹, Emine Zuhale KALAYCI ÇEKİN ², Hale Ahsen YARDİBİ DEMİR ³, Ayşe MERDEN ¹, Muhammet Güzel KURTOĞLU ¹

ÖZ

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonları hastanelerde en sık görülen enfeksiyonlar arasındadır. Bu çalışmada, hastanemizdeki alt solunum yolu örneklerinde tespit edilen *P. aeruginosa*'nın izolasyon oranı belirlemeyi, antibiyotik duyarlılığını tespit ederek ampirik tedaviye rehberlik etmeyi ve direnç gelişimini önlemeye yardımcı olmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2018-2022 yılları arasında farklı kliniklerden alınan alt solunum yolu kültür numuneleri hastane kayıtlarından retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteriyel tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık için geleneksel laboratuvar yöntemleri ve tam otomatik bakteri tanımlama sistemi VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır.

Bulgular: Alt solunum yolu örneklerinin %40'ında üreme tespit edilmiş ve bunların %11'inde *P. aeruginosa* izole edilmiştir. *P. aeruginosa* erkek hastaların %64'ünde ve kadın hastaların %36'sında görülmüş ve erkek hastalarda görülme oranı anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). *P. aeruginosa* izolasyon oranı yoğun bakım ünitelerinde bulunan hastalarda anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). En düşük direnç oranları kolistin (%1) ve amikasin (%4) için gözlenirken, meropenem, imipenem, seftapim, seftazidim, siprofloksasin ve piperasilin/tazobaktam direnci %16 ila %33 arasında değişmiştir. İzolasyon oranlarındaki yıllık değişimler anlamlı olmasına rağmen ($p<0,001$), antibiyotik direnci eğilimleri istatistiksel olarak değişmemiştir.

Sonuç: *P. aeruginosa* ağırlıklı olarak yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilmiş olup kolistin ve amikasin en düşük direnç oranlarını gösterirken, kinolon grubu antibiyotik direnci nispeten yüksek bulunmuştur. Bu bulguların, hastanemizdeki mevcut direnç profillerinin belirlenmesine ve *Pseudomonas* enfeksiyonlarında uygulanan tedavi yaklaşımlarının şekillendirilmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*; alt solunum yolu; antibiyotik duyarlılığı.

Antibiotic Resistance Profile of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Lower Respiratory Tract Samples in A University Hospital

ABSTRACT

Aim: Lower respiratory tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* are among the most common infections in hospitals. In this study, we aimed to determine the isolation rates of *P. aeruginosa* detected in lower respiratory tract samples in our hospital, to guide empirical treatment by determining antibiotic susceptibility and to help prevent resistance development.

Material and Methods: Lower respiratory tract specimens obtained from different clinics between 2018 and 2022 were retrospectively analysed from hospital records. Traditional laboratory methods and a fully automated bacterial identification system VITEK 2 (BioMérieux, France) were used for bacterial identification and antimicrobial susceptibility.

Results: Growth was detected in 40% of the lower respiratory tract samples and *P. aeruginosa* was isolated in 11% of them. *P. aeruginosa* was found in 64% of males and 36% of females, with a significant prevalence in male patients ($p<0.001$). *P. aeruginosa* isolation rate was significantly higher in ICU patients ($p<0.001$). The lowest resistance rates were observed for colistin (1%) and amikacin (4%), while meropenem, imipenem, cefepime, ceftazidime, ciprofloxacin and piperacillin/tazobactam resistance ranged from 16% to 33%. Although annual changes in isolation rates were significant ($p<0.001$), antibiotic resistance trends did not change statistically.

1 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu

2 Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bolu

3 Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kastamonu

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

Geliş Tarihi / Received: 19.03.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 04.06.2025



Conclusion: *P. aeruginosa* was isolated predominantly from patients in intensive care units and colistin and amikacin showed the lowest resistance rates, while quinolone group antibiotic resistance was relatively high. These findings are expected to contribute to the determination of the current resistance profiles in our hospital and to the shaping of the treatment approaches applied in *Pseudomonas* infections.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; lower respiratory tract; antibiotic susceptibility.

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa'nın neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) hastanede yatan hastalarda, özellikle de yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yaygın olarak görülmektedir. Artan antimikrobiyal direnç nedeniyle, *P. aeruginosa* enfeksiyonları mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkilemektedir. Dünya çapında ilk beş bakteriyel ölüm nedeni arasında yer alan bu enfeksiyonlar ayrıca hastanede kalış süresinin uzamasına, sağlık hizmeti maliyetlerinin artmasına ve iş gücü kaybına neden olmaktadır (1,2).

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezlerine (CDC) göre, *P. aeruginosa* enfeksiyonları hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında dördüncü sıradadır. *P. aeruginosa* rezervuarları arasında dezenfektanlar, solunum cihazları, lavabolar ve temizlik ekipmanları yer almakla birlikte bulaşma hastane personeli aracılığıyla kolayca gerçekleşmektedir (3,4).

P. aeruginosa birçok antibiyotığe karşı doğal olarak dirençlidir ve hızla daha fazla direnç kazanarak tedaviyi zorlaştırabilir. Kısmen gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı olarak artan direnç oranları, direnç profillerini anlama ihtiyacını vurgulamaktadır.

Bu çalışma, etkili tedaviyi desteklemek ve direnci azaltmak için alt solunum yolu örneklerinden *P. aeruginosa*'nın antibiyotik duyarlılıklarını belirlemeyi amaçlamaktadır (5,6).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çeşitli kliniklerden 2018-2022 yılları arasında, toplanan alt solunum yolu örnekleri (balgam, bronkoalveolar lavaj ve plevral sıvı dahil) kültür sonuçları retrospektif olarak analiz edildi.

Örnekler %5 koyun kanlı, çikolatalı agar ve EMB agara (RTA, Türkiye) ekildi ve etüvde 18-24 saat, 35 ± 2 C°'de inkübe edildi. Kültürde görülen üremelerin inflamasyon veya kontaminasyon ayırımı için Gram boyama ve Bartlett skorlaması kullanıldı. Besiyerinde saf üreyen bakterilerden Gram boyama sonucu Gram negatif olanlar için biyokimyasal testler yapıldı. Oksidaz pozitif fermentatif olmadığı tespit edilen koloniler identifikasyon ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla tam otomatize VITEK 2 sistemine (bioMérieux, Fransa) alındı. *P. aeruginosa*'nın antibiyotik duyarlılıklarında kolistin için sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. Sonuçlar 2022 EUCAST standartlarına göre değerlendirildi (7,8).

EUCAST, 2020 yılından itibaren bazı antimikrobiyaller için MİK ve disk difüzyon limitlerini değiştirmiş ve S, I, R kategorileri güncellenmiştir. 2020 öncesi veriler düzeltilmiş kolistin MİK değerlerini yansıtmaktadır. Piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, imipenem ve siprofloksasin için 2020 sonrası sonuçları “duyarlı, yüksek

doz” (I) kategorisini içermektedir. Çalışmamızda 2020 yılı ve sonrasında elde edilen bu kategorideki veriler duyarlı olarak kabul edildi (9). Amikasin, sefepim, seftazidim, siprofloksasin, kolistin, imipenem, meropenem ve piperasilin/tazobaktam için direnç eğilimlerini analiz ettik ve hastalar cinsiyet ve kliniğe göre sınıflandırıldı.

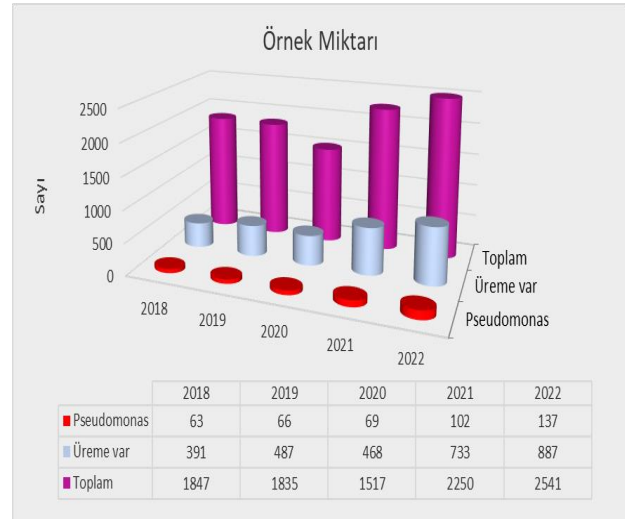
Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 28.06.2022 tarihli oturumda, Karar No: 265 ile izni alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS programı kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Tek gruplu kategorik değişkenlerin beklenen değerden (kategorilerin eşit oranları) farklı olup olmadığını analiz etmek için Ki-Kare (χ^2) uyum iyiliği testi kullanıldı. Veri dağılımına bağlı olarak, yıllara göre antibiyotikler arasındaki farklılıklar için Pearson'un Ki-Kare testi veya Fisher'in Kesin testi kullanıldı.

BULGULAR

Laboratuvarımıza 2018 ve 2022 yılları arasında, gönderilen toplam 9950 alt solunum yolu örneğinin 4055'inde (%40) üreme olmuştur. Üreme tespit edilen alt solunum yolu örneklerinin 437'sinden (%11) kültürde *P. aeruginosa* izole edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Klinik örnek, örnek miktarı ve üreme sayıları

Yıllara göre *P. aeruginosa* izolasyon oranları 2018 yılında 63 (%10), 2019 yılında 66 (%10), 2020 yılında 69 (%11), 2021 yılında 102 (%10) ve 2022 yılında 137 (%11) olarak tespit edildi. Üreme olan ve olmayanlar arasında 2022 yılında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,054$). Diğer yıllardaki üreme ve *P. aeruginosa* dağılımları beklenen değerden anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 1). Laboratuvarımızda alt solunum yolu örneklerinde *P. aeruginosa* saptanan 437 hastanın 278'i (%64) erkek, 159'u (%36) kadındı. Cinsiyete göre, alt solunum yollarında *P. aeruginosa* bakterilerinin izolasyonu erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 2). İzolatların kliniklere göre dağılımı yoğun bakımda 272 (%62), yataklı servislerde 88 (%20) ve polikliniklerde 77 (%18) şeklindedir. YBÜ'de yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının oranı, servis ve poliklinik hastalarından anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 3).

Tablo 1. Yıllara göre üreme saptanan toplam alt solunum yolu örneği ve *P. aeruginosa* üremesi

Yıl		Var		Yok		Toplam	χ^2 test istatistiği	p
		n	%	n	%	n		
2018	Alt solunum yolu örneği	557	30,2	1290	69,8	1847	290,9	<0,001
	<i>P. aeruginosa</i> üremesi	63	11,3	493	88,7	556	330,4	<0,001
2019	Alt solunum yolu örneği	616	33,6	1219	66,4	1835	198,1	<0,001
	<i>P. aeruginosa</i> üremesi	66	10,7	550	89,3	616	380,3	<0,001
2020	Alt solunum yolu örneği	622	41,0	895	59,0	1517	49,1	<0,001
	<i>P. aeruginosa</i> üremesi	69	11,1	553	88,9	622	376,6	<0,001
2021	Alt solunum yolu örneği	1038	46,1	1212	53,9	2250	13,5	<0,001
	<i>P. aeruginosa</i> üremesi	102	9,8	935	90,2	1037	666,8	<0,001
2022	Alt solunum yolu örneği	1222	48,1	1319	51,9	2541	3,7	0,054
	<i>P. aeruginosa</i> üremesi	137	11,2	1085	88,8	1222	735,4	<0,001

Tablo 2. Toplam alt solunum yolunda *P. aeruginosa* bakteri üremesi saptanan hastaların cinsiyetleri

Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n	χ^2 test istatistiği	p
159(36,7)	278(63,6)	437	32,3	<0,001

Tablo 3. Toplam alt solunum yolunda *P. aeruginosa* bakteri üremesi saptanan hastaların klinik dağılımı

Yataklı Servis n (%)	Yoğun Bakım n (%)	Poliklinik n (%)	Toplam n	χ^2 test istatistiği	p
88 (20,1)	272 (62,3)	77(17,6)	437	164,8	<0,001

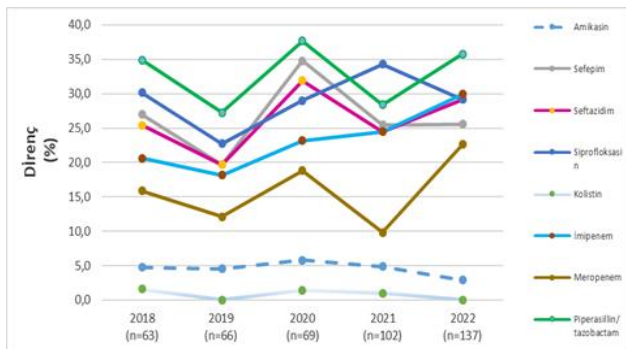
Laboratuvarımıza gönderilen alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının en düşük direnç oranları %1 oranı ile kolistine ve %4 oranı ile amikasin karşı olmuştur. Diğer antibiyotik direnç oranları meropenem %16, imipenem %24, sefepim %26, seftazidim %27, siprofloksasin %30, piperasilin/tazobaktam %33 olarak belirlenmiştir.

Yıllara göre antibiyotik direnç oranlarındaki değişimler Şekil 2'de gösterilmektedir. Tablo 4'de *P. aeruginosa* bakterisine karşı antibiyotik direnç oranları yıllara göre karşılaştırılmaktadır. Antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4. Antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre değişimi

Antibiyotik	2018		2019		2020		2021		2022		Toplam (n=437)	%	p-değeri
	n=63	%	n=66	%	n=69	%	n=102	%	n=137	%			
Amikasin	3	4,8	3	4,5	4	5,8	5	4,9	4	2,9	19/437	4,3	0,844 ^a
Sefepim	17	27,0	13	19,7	24	34,8	26	25,5	35	25,5	115/437	26,3	0,388 ^b
Seftazidim	16	25,4	13	19,7	22	31,9	25	24,5	40	29,2	116/437	26,5	0,501 ^b
Siprofloksasin	19	30,2	15	22,7	20	29,0	35	34,3	40	29,2	129/437	29,5	0,623 ^b
Kolistin	1	1,6	0	0,0	1	1,4	1	1,0	0	0,0	3/437	0,7	0,383 ^a
İmipenem	13	20,6	12	18,2	16	23,2	25	24,5	41	29,9	107/437	24,4	0,382 ^b
Levofloksasin	23	36,5	18	27,3	26	37,7	38	37,3	47	34,3	152/437	34,7	0,687 ^b
Meropenem	10	15,9	8	12,1	13	18,8	10	9,8	31	22,6	72/437	16,4	0,082 ^b
TZP	22	34,9	18	27,3	26	37,7	29	28,4	49	35,8	144/437	32,9	0,524 ^b

TZP: Piperasilin/ tazobaktam, a: Fisher'ın kesin testi. b: Pearson ki-kare testi

**Şekil 2.** Antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre değişimi

TARTIŞMA

Alt solunum yolu enfeksiyonları yaşamı tehdit eden en yaygın enfeksiyonlar arasındadır (10). Ulusal çalışmalar, alt solunum yollarında *P. aeruginosa* izolasyon oranını %7 ila %19,2 olarak bildirmektedir (11,12). Türkiye'deki Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveysansı Ağ'ına (USHIESA) göre, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda *Pseudomonas* enfeksiyonu prevalansı %10,8'dir ve bu izolat en sık solunum yolu enfeksiyonlarında görülmektedir (13).

Gales ve arkadaşları tarafından yürütülen Uluslararası

SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı, küresel olarak 70067 izolattan 6631'inin *P. aeruginosa* olduğunu ve solunum yolunun birincil izolasyon bölgesi olduğunu bulmuştur (14). Çin'de Ulusal Hastane Enfeksiyonu Sürveyans Sistemi (NNISS) verileri 1999-2007 yılları arasındaki çalışmalarda *P. aeruginosa*'ya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu insidansının %12-13 olduğunu göstermiştir (15). Çalışmamızda 4055 alt solunum yolu örneğinde *P. aeruginosa* izolasyon oranı %11 olarak bulunmuş olup yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Ulusal ve uluslararası çalışmalarda, *P. aeruginosa* enfeksiyonu görülen hastalarda cinsiyet dağılımı %4,4-56,8 kadın ve %43,2-95,6 erkek arasında değişmektedir (12,16). Türkiye için Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans verileri (2021) %60 erkek izolasyon oranı bildirmiştir (17). Bulgularımız, %40 kadın ve %60 erkek dağılımı ile Türkiye ortalamaları ile uyumludur.

P. aeruginosa, YBÜ'lerinde yatan hastalarda en sık görülen fırsatçı patojenlerden biridir ve dünya genelinde hastane enfeksiyonlarının %10-15'inden sorumludur (18). Türkiye'de yapılan ulusal çalışmalar, YBÜ hastalarından *P. aeruginosa* izolasyon oranlarının klinik örneklemeye bağlı olarak %12,2 ile %78 arasında değiştiğini göstermiştir (19,20). Çalışmamızda, ulusal verilerle uyumlu olarak 272 (%62) *P. aeruginosa* izolatu alt solunum yolu örneklerinden elde edilmiştir. Yıllık izolasyon oranları 2018'den 2022'ye kadar sırasıyla %57, %50, %57, %68 ve %67 olup 2021'den itibaren belirgin bir artış göstermiştir. Bu artış, COVID-19 pandemisi sürecine denk gelmesi nedeniyle hastanede yatan hasta sayılarındaki artışla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda, *P. aeruginosa*'nın artan antibiyotik direnci küresel bir endişe haline gelmiş ve dirençli enfeksiyonlar için tedavi seçeneklerini önemli ölçüde sınırlandırmıştır (5). Çalışmamızda *P. aeruginosa*'ya karşı direnç oranları şu şekildeydi: piperasilin/tazobaktam %33, siprofloksasin %30, seftazidim %27, sefepim %26, imipenem %24, meropenem %16, amikasin %4 ve kolistin %1. EUCAST standartları tarafından önerilen mikrodilüsyon yöntemiyle teyit edilen kolistin direnci %1'dir. Ulusal çalışmalarda kolistin direnç oranları %2,7 ile %11,1 arasında bildirilirken, uluslararası çalışmalarda bu oran %0-3 arasında bulunmuştur (21-23). Çalışmamızdaki kolistin direnci oranı, 2016 yılında Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) tarafından bildirilen %5,2 oranından daha düşüktür (24). Bu düşük direnç oranı, kolistin hastanemizdeki kullanım politikalarına gösterilen özeni düşündürmektedir.

Konsantrasyona bağlı bakterisidal antibiyotikler olan aminoglikozidler, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak nefrotoksisite, ototoksisite ve nadiren nöromusküler blokaj gibi yan etkilerle ilişkilidir. Bu nedenle uzun süreli kullanım sırasında kan seviyelerinin izlenmesi çok önemlidir. Ayrıca amikasin daha çok pseudomonaslara bağlı idrar yolu enfeksiyonlarında tercih edilse de çoklu dirence sahip solunum yolu enfeksiyonlarında kombine tedavilerde de tercih edilebilmektedir. Çalışmamızda amikasin direnç oranı %4 olup test edilen en etkili ikinci antibiyotiktir. Ulusal ve uluslararası çalışmalar amikasin direnç oranlarını %7 ile %35 arasında bildirirken, UAMDSS verileri %23,2 ve 2017-2021 yılları arasında

Türkiye için Avrupa sürveyans verileri %15,7-26,7 oranlarını göstermektedir (12,17,24,25). Çalışmamızdaki nispeten düşük direnç oranı, muhtemelen potansiyel yan etkilerinin bir sonucu olarak hastanemizde amikasinin sınırlı kullanımından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmüştür.

Fermente olmayan Gram-negatif bir bakteri olan *P. aeruginosa*, benzilpenisilinler, birinci ve ikinci nesil sefalosporinler ve glikopeptitler dahil olmak üzere birçok antibakteriyel ajana karşı doğal olarak dirençlidir. Sonuç olarak, anti-pseudomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve kinolonlar *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen antimikrobiyal ajanlardır. Çalışmamızda, piperasilin/tazobaktam %33 ile en yüksek direnç oranını göstermiş olup, %10 ile %96,43 arasında değişen direnç oranları bildiren ulusal ve uluslararası verilerle uyumludur (11,26-28). UAMDSS ve Avrupa sürveyans verilerine göre, Türkiye'de piperasilin / tazobaktam direnci %30,1 ile %37,2 arasındadır (17,24). Hastanemizde piperasilin / tazobaktamın sık kullanılmasının bu yüksek direnç oranına katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Benzer şekilde, çalışmamızdaki seftazidim ve sefepim direnç oranları sırasıyla %27 ve %26 olup, bu antibiyotikler için direnç oranlarını %8 ile %60,9 arasında bildiren ulusal ve uluslararası verilerle uyumludur (11,17,22,26).

Karbapenemler Gram-pozitif koklar, gram-negatif basiller ve anaeroblar dahil olmak üzere geniş bir bakteri yelpazesine karşı etkili bakterisidal beta-laktam antibiyotiklerdir. Ancak, tüm antibiyotiklere direnç gösteren karbapenemaz üreten *P. aeruginosa* suşlarının artışı endişe vericidir. Çalışmamızda imipenem ve meropenem için direnç oranları sırasıyla %24,4 ve %16,4 olup UAMDSS'de (%46,1) ve Avrupa sürveyans verilerinde (%36,2-39) bildirilen oranlardan düşüktür ancak ulusal çalışmalarla uyumludur (17,19,24,28,30). Çalışmalar incelendiğinde daha yüksek direnç oranlarına sahip olan çalışmaların daha çok invaziv numuneleri içeren sürveyans çalışmalarından oluştuğu görülmüştür. Antipsödomonal tedavide karbapenemlerin daha fazla tercih edilmesi, bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önlemek için antibiyotiklerin dikkatli ve bilinçli bir şekilde kullanılmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Sentetik antibakteriyel ajanlar olan kinolonlar, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda siprofloksasine karşı direnç %29,5 ile %34,5 arasında değişmekte olup ulusal çalışmalar (%14-56) ve uluslararası çalışmalarla (%45,4-52) karşılaştırıldığında oranların uyumlu düzeyde olduğu gözlenmiştir. UAMDSS verileri kinolon direncini %37,7 olarak bildirirken, Avrupa sürveyans verileri Türkiye'de direnç oranlarını %31 ile %35,6 arasında göstermektedir (17,24,29).

Bulgularımız, muhtemelen hastanemizdeki tedavi rejimlerinde sık ve kontrolsüz kullanımları nedeniyle, diğer antimikrobiyallere kıyasla kinolonlara karşı daha yüksek direnç olduğunu göstermektedir. Bu durum, direnç gelişimini azaltmak için kinolon kullanımının optimize edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Farklı yıllarda alt solunum yollarından izole edilen *P. aeruginosa*'nın izolasyon oranları ve en düşük/en yüksek antibiyotik direnç oranları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Çeşitli yıllarda yapılan ait solunum yolundan izole edilen *P. aeruginosa* bakterisine ait izolasyon oranları ve en düşük/yüksek antibiyotik direnç oranları

Çalışma Adı	Yılı	Örnek Türü	Toplam Sayısı	<i>Pseudomonas</i> izolasyonu	Alt Solunum Yolu <i>Pseudomonas</i> Sayı	En düşük Direnç Profili (%Dirençli)	En yüksek Direnç Profili (%Dirençli)
Gazi (30)	2008-2010	Endotrakeal aspirat, BAL, Balgam, Korunmuş fırça	835 Gram negatif	414	414 (%48,5)	Amikasin (%13,3)	Siprofloksasin (%41,5), İmipenem (%34)
Küme (26)	2008-2010	Trakeal aspirat	193 non-fermantatif	55	55 (% 31,1)	Amikasin (%27,3) ve Piperasilin-tazobaktam (%34,5)	Sefotaksim (%80) ; Sefepim (%60,9)
Fatima (25)	2010-2011	Solunum yolu	498 hasta	120	120 (%24)	İmipenem (%24)	Piperasilin-tazobaktam (%42) Sefepim (%40)
Tripathi (28)	2011	Solunum yolu	298 hasta	102	102 (%34,23)	Piperasilin-tazobaktam (%4,9) ve imipenem (%5,88) dirençli	Sefepim (%36,27) Seftazidim (%35,3)
Özer (19)	2012-2014	Alt Solunum Yolu (BAL, trakeal aspirat, Balgam ve Plevra sıvısı)	1516 hasta	215 (%14,2)	215 (%14,2)	Meropenem (%8,9) ve Sefepim (%9,4)	Piperasilin-tazobaktam (%18,1), seftazidim (%11,3)
Ece (12)	2012-2014	Alt Solunum Yolu	2739 no- fermentatif	559 (%20,4)	96 (%19,2)	Kolistin (%2,7), İmipenem ve Meropenem (%13,4),	Amikasin (%28,9), Gentamisin (%24)
Samad (27)	2014	Solunum yolu	615	354 (%57,56)	71 (%20,05)	Amikasin (%7,14)	Piperasilin-tazobaktam (%96,43)
Karapınar (11)	2016-2017	Alt Solunum Yolu (BAL, bronkoskopik aspirasyon, Balgam ve Açlık mide suyu)	5367 toplam örnek	378 (%7)	378 (%7)	Sefepim (%8) ; Piperasilin-tazobaktam (%10)	İmipenem (%33) ; Meropenem (%25)
Koçak (21)	2016-2018	Balgam, BAL	641 Gram negatif	81 (%12,6)	%12,6	Kolistin (%11,1) ve Amikasin (%16,3)	İmipenem (%26,9) ; Meropenem (%26,3)
Sarwar (23)	2018-2020	Solunum yolu	819	256 (%31,3)	256 (%31,3)	Piperasilin-tazobaktam (%30,9)	Siprofloksasin (%46,7)
Atray (22)	2019-2020	Solunum yolu	1724 örnek 307 kültür pozitif (%17,8) Gram negatif	76 (%25,33)	76 (%25,33)	Piperasilin-tazobaktam (%7,8)	Seftazidim (%28,9)
Kayabaşı (29)	2019-2020	Alt Solunum yolu (Balgam, DTA, BAL)	332 Non fermentatif	160 (%48)	160 (%48)	Kolistin (%5) ve Amikasin (%15)	Siprofloksasin (%56), Seftazidim (%55)

Gr -: Gram negatif

Sonuç olarak, 2021 yılı itibarıyla alt solunum yolu enfeksiyonlarında pseudomonas izolasyon oranında bir artış gözlenmiştir. Ayrıca, *P. aeruginosa* ağırlıklı olarak YBÜ'lerindeki hastalardan izole edilmiş ve kolistin ve amikasin en düşük direnç oranlarını gösterirken, kinolon grubu antibiyotik direnci nispeten yüksek bulunmuştur. Bu bulguların, hastanemizdeki mevcut direnç profillerinin belirlenmesine ve Pseudomonas enfeksiyonlarında uygulanan tedavi yaklaşımlarının şekillendirilmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: E.Ş., F.A.; Tasarım: E.Z.K.Ç., M.B.; Veri Toplama ve/veya İşleme: Y.A., H.A.Y.D.; Analiz ve/veya Yorum: A.M., F.A.; Literatür Taraması: M.G.K.; Makale Yazımı: F.A., E.Ş.; Eleştirel İnceleme: M.G.K., M.B.

KAYNAKLAR

- Ikuta KS, Swetschinski LR, Aguilar GR, Sharara F, Mestrovic T, Gray AP, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2022;400(10369):2221-48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7)
- Akın A, Çoruh AE, Alp E, Canpolat DG. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Derg*. 2011;33(1):7-16.
- Wu M, Li X. Chapter 87 - *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. In: Tang Y-W, Sussman M, Liu D, Poxton IR, Schwartzman J, editors. *Molecular Medical Microbiology*. 2nd ed. Elsevier Academic Press; 2015, p. 1547-64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00087-1>
- Verma P, Verma MK. Antimicrobial activity of antibiotics and antiseptics (dettol and betadine) against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Life-Sciences Sci Res*. 2018;4(1):1589-98. <https://doi.org/10.21276/ijlssr.2018.4.1.14>
- Al-Orphaly M, Hadi HA, Eltayeb FK, Al-Hail H, Samuel BG, Sultan AA, et al. Epidemiology of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Middle East and North Africa region. *mSphere*. 2021;6(3):e00202-21. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00202-21>
- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>
- Tüzemen NÜ, Efe K, Akalın H, Özakin C. Otomatize sistemde kolistin direnci saptanan izolatların gradyan difüzyon yöntemi ve sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Klinik Derg*. 2019;32(1):57-61. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.13>
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, Växjö: EUCAST; 2022 [cited 2022 02 03]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.xlsx
- Kahlmeter G. Redefining susceptibility testing categories S, I and R. Växjö: EUCAST; 2019 [cited 2020 03 01]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_Presentations/2018/EUCAST_-_Intermediate_category_-_information_for_all.pptx
- Levinson W, Chin-Hong P, Joyce EA, Nussbaum J, Schwartz B. Chapter 18 Gram-negative rods related to the enteric tract. In: Levinson W, editor. *Review of medical microbiology & immunology: a guide to clinical infectious diseases*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2020, p. 161-3.
- Karapınar BA, Yeşiloğlu C, Durmuş MA, Tosun O, Gürler N, Kayacan Ç. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* direnç profilinin incelenmesi. *Bozok Tıp Derg*. 2020;10(3):48-52. <https://doi.org/10.16919/bozoktip.596787>
- Ece G, Ece C, Aslan D. Yoğun bakım hastaları alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnç profilinin ve risk faktörlerinin incelenmesi. *Balıkesir Tıp Derg*. 2020;4(3):46-54. <https://doi.org/10.33716/bmedj.826132>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Gözetim Ağı (USHİESA) Ajan Dağıtımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2023. Ankara; 2024 [cited yyyy aa gg]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2023_RAPORU_03.07.2024.pdf
- Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32(Suppl 2):146-55. <https://doi.org/10.1086/320186>
- Ding C, Yang Z, Wang J, Liu X, Cao Y, Pan Y, et al. Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with pneumonia in mainland China: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:119-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.014>
- Badulla WFS, Alshakka M, Mohamed IMI. Antimicrobial resistance profiles for different isolates in Aden, Yemen: a cross-sectional study in a resource-poor setting. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1810290. <https://doi.org/10.1155/2020/1810290>
- European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data.

- Stockholm; 2023 [cited yyyy aa gg]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>.
18. Aktaş E, Terzi HA, Külâh C, Cömert F. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi: çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık. ANKEM Derg. 2010;24(4):188-92.
 19. Özer B, Babayiğit C, Çolak S, Önlen C, Çimen F, Boyacıgil İ, et al. Pnömoni etkenleri ve antimikrobiyal direnç durumları. Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg. 2016;7(26):45-53. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.42522>
 20. Behçet M, Avcıoğlu F, Karabörk Ş, Kurtoğlu MG. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnç oranları: üç yıllık değerlendirme. ANKEM Derg. 2019;33(2):43-8. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1919>
 21. Koçak AA, Yayla B, Güçlü AÜ, Mirza HC, İştâar EH, Alışkan HE, et al. Adana'da bir üniversite hastanesinde izole edilen solunum yolu patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2019;49(4):226-32. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.226>
 22. Atray D, Sheethal S. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility patterns of Gram-negative bacilli isolated from lower respiratory tract infections. Indian J Med Spec. 2023;14(1):31-6. https://doi.org/10.4103/injms.injms_93_22
 23. Sarwar M, Mirza IA, Imtiaz A, Hussain W, Khurshid U, Chaudhry AH. Changing trends of antimicrobial resistance in clinical isolates yielded from lower respiratory tract specimens of ICU patients-a two-year study. Pak Armed Forces Med J. 2023;73(4):968-72. <https://doi.org/10.51253/pafmj.v73i4.7168>
 24. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Antimikrobiyal direnç gözetim sistemi yıllık raporu s:21-26, [cited yyyy aa gg] 2016. Available from: <http://uamdss.thsk.gov.tr>
 25. Fatima A, Naqvi SB, Khaliq SA, Perveen S, Jabeen S. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients of lower respiratory tract infections. SpringerPlus. 2012;1:70. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-1-70>
 26. Küme G, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermantatif Gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri. Dokuz Eylül Üniv Tıp Derg. 2012;26(1):37-44.
 27. Samad A, Ahmed T, Rahim A, Khalil A, Ali I. Antimicrobial susceptibility patterns of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients of respiratory tract infections in a Tertiary Care Hospital, Peshawar. Pak J Med Sci. 2017;33(3):670-4. <https://doi.org/10.12669/pjms.333.12416>
 28. Tripathi P, Banerjee G, Saxena S, Gupta MK, Ramteke PW. Antibiotic resistance pattern of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients of lower respiratory tract infection. Afr J Microbiol Res. 2011;5(19):2955-9. <https://doi.org/10.5897/AJMR11.460>
 29. Kayabaşı E, Öksüz Ş, Memiş N, Kaya S, Aslan V. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. Kocaeli Üniv Sağlık Bil Derg. 2021;7(2):149-53. <https://doi.org/10.30934/kusbed.875186>
 30. Gazi H, Ecemiş T, Kurutepe S, Gürsev N, Sürücüoğlu S. Hastanede yatan hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç. Klimik Derg. 2011;24(2):112-5. <https://doi.org/10.5152/kd.2011.27>

The Effect of Basic Life Support Training based on Web-Based Application on Perceived Learning, Knowledge, Satisfaction and Self-Confidence: A Mixed Method Study

Selin KESKİN KIZILTEPE¹, Atiye ERBAŞ¹, Aşlı KURTGÖZ²

ABSTRACT

Aim: Computer-assisted learning provides students with the opportunity to access and reuse the material at any time and supports self-directed learning. This study aims to evaluate the effect of a web-based application for basic life support training on nursing students' perceived learning, knowledge, satisfaction and self-confidence.

Material and methods: In the initial phase of the study, an application with basic life support was developed. Subsequently, students were divided into intervention and control groups, and the forms and scales used for data collection were administered as pre- and post-tests. In the qualitative phase, focus group discussions were conducted with 12 students who used the application, using a semi-structured interview form. Descriptive analysis was used for quantitative data and thematic analysis was used for qualitative data.

Results: Students using the application showed no significant difference between the knowledge, perceived learning, satisfaction and self- confidence scores, but all the scores of the intervention group were higher. Two themes were identified: (I) Gains from experiences, (II) Criticism and development of the application.

Conclusion: It has been observed that web-based simulation application is a useful method in achieving learning outcomes in the cognitive domain and also positively affects psychomotor applications. In addition, it has been found that the application provides individual gains and positively affects learning experiences.

Keywords: Gamification; nursing students; nursing education; teaching method.

Web Tabanlı Uygulamaya Dayalı Temel Yaşam Desteği Eğitiminin Algılanan Öğrenme, Bilgi, Memnuniyet ve Özgüven Üzerindeki Etkisi: Bir Karma Yöntem Çalışması

ÖZ

Amaç: Bilgisayar destekli öğrenme, öğrencilere materyale istedikleri zaman erişme ve tekrar kullanma olanağı sağlar ve öz-yönelimli öğrenmeyi destekler. Bu çalışma, temel yaşam desteği eğitimi için web tabanlı bir uygulamanın hemşirelik öğrencilerinin algılanan öğrenme, bilgi, memnuniyet ve özgüvenleri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmanın ilk aşamasında temel yaşam desteğini içeren bir uygulama geliştirilmiştir. Daha sonra, öğrenciler müdahale ve kontrol gruplarına ayrılmış ve veri toplama için kullanılan form ve ölçekler ön ve son test olarak uygulanmıştır. Nitel aşamada ise uygulamayı kullanan 12 öğrenci ile yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılarak odak grup görüşmeleri gerçekleştirilmiştir. Nicel veriler için betimsel analiz, nitel veriler için ise tematik analiz kullanılmıştır.

Bulgular: Uygulamayı kullanan öğrencilerin bilgi, algılanan öğrenme, memnuniyet ve özgüven puanları arasında anlamlı bir fark görülmezken, müdahale grubunun tüm puanları daha yüksek çıkmıştır. İki tema elde edilmiştir: (I) Deneyimlerden elde edilen kazanımlar, (II) Eleştiri ve uygulamanın geliştirilmesi.

Sonuç: Web tabanlı simülasyon uygulamasının bilişsel alanda öğrenme çıktılarına ulaşmada faydalı bir yöntem olduğu ve psikomotor uygulamaları da olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Ayrıca uygulamanın bireysel kazanımlar sağladığı ve öğrenme deneyimlerini olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oyunlaştırma; hemşirelik öğrencileri; hemşirelik eğitimi; öğretim yöntemi.

1 Düzce University Health Sciences Faculty, School of Nursing, Düzce, Türkiye

2 Amasya University, Sabuncuoğlu Serefeddin Health Services Vocational School, Department of Therapy and Rehabilitation, Amasya, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Selin KESKİN KIZILTEPE, e-mail: selinkeskin@duzce.edu.tr
Geliş Tarihi / Received: 21.01.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 30.07.2025



INTRODUCTION

Nursing education is a comprehensive process that integrates theoretical and clinical learning and aims to gain knowledge and skills together. Nurse educators guide students to achieve specific learning outcomes aligned with nursing professional standards. Holistic learning that focuses on cognitive, emotional and psychomotor learning areas is achieved through innovative learning methods (1,2). As technology advances, high-fidelity simulations, standardized patients, serious games, scenario-based videos, and concept maps are increasingly used in health education to develop both technical and non-technical skills (1,3,4). Simulation applications in nursing education help students integrate knowledge and skills, learn through practice, refine their performance, and minimize errors in clinical practice by simulating real-life situations that enhance theoretical understanding, skill development, and critical thinking (5,6).

Web based computer learning is one of the methods preferred by institutions in crowded groups, few instructors and a limited clinical area. With the onset of coronavirus disease, teaching skills and knowledge through distance learning has become popular in the field of education. It provides students to access and reuse the material at any time and supports self-directed learning. Moreover, they can be used individually and in groups, create less stress for educators and students, are easy to use, not necessary a professional team, and have lower costs compared to high-fidelity simulators (4,7,8). The use of these materials ensure that students are better prepared for real-world clinical environments and reinforces the transformation of theoretical knowledge into practice. It creates a positive impact on student motivation, teamwork, perception, attitude, anxiety, satisfaction and self-confidence (3,9,10,13). According to literature, simulation-based teaching methods have been used to improve students' basic/advanced life support practices/skills and have showed similar beneficial effects on nursing students as compared to traditional method (11-13).

Furthermore, digital education tools support nursing education and should be added to the curriculum. It has been concluded that digital tools provide various advantages in improving learning outcomes and creating a more engaging and enjoyable environment for students (4,13).

Understanding the effectiveness of educational methods across cognitive, affective, and psychomotor domains remains an ongoing research area in nursing education. Addressing this gap, the authors investigated the impact of a computer-based basic life support (BLS) application on nursing students' skills using a mixed-method approach.

Therefore, we aimed to examine the effect of a web-based simulation application (WBSA) developed for BLS training on nursing students' knowledge, satisfaction, self-confidence, and perceived learning levels by using mixed method.

MATERIAL AND METHODS

Study design and sampling method

The study was conducted with mixed method approach (14). The study population consisted of 200 third-year nursing students. We assumed a Cohen's *d* of 0.5 for the power analysis (15). Assuming a 95% confidence level, an alpha value of 0.05, and a power of 0.7 led to a calculated sample size of 34 participants per group for a *t*-test.

Participants were randomly assigned to intervention and control groups using a simple random number table generated by an online service (<https://www.random.org/lists/>). Assignment to the groups was done by an independent nurse researcher.

In the qualitative stage, the purposive sampling method (*n*=12) was used. The exclusion criteria were as follows: students with BLS experience in clinical practice, those who had participated in first aid courses, or international students. Participants who wanted to leave at any point of the study and failed to complete all stages of the training program (2 students) and failed to fill in the data collection tools (2 students) were excluded from the study (Figure 1).

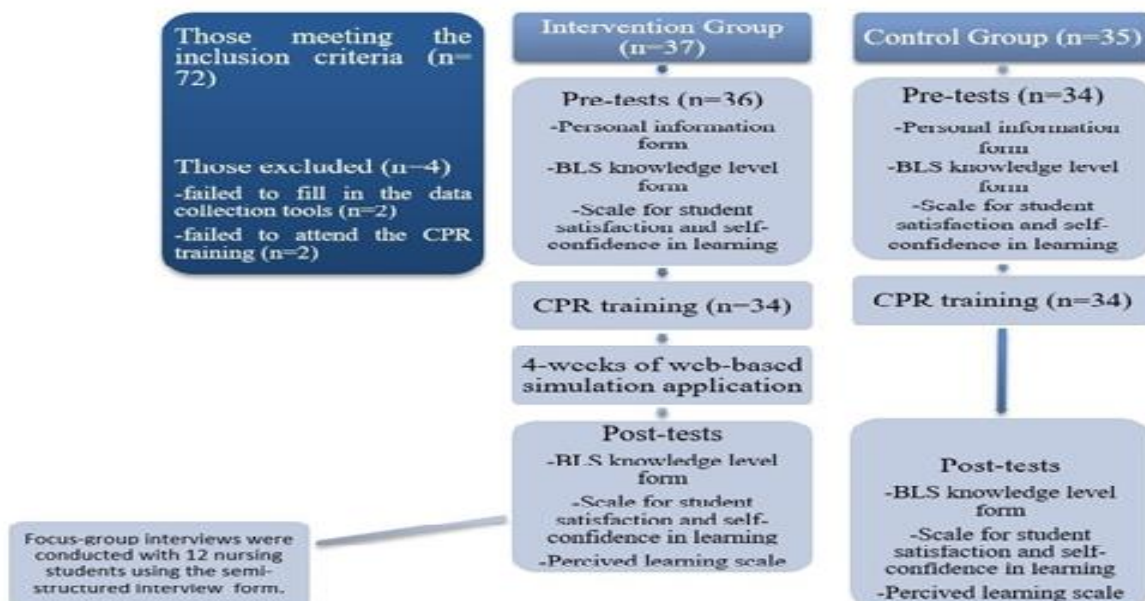


Figure 1. Study flow chart

Web-Based Simulation Application

Researchers developed a web-based program with a simple, user-friendly interface using Unity (Unity Software Inc, Unity Technologies, San Francisco, US, 2022.1.23). It was a game development platform, to teach adult BLS skills. The BLS training content was developed in accordance with the guidelines (16-17). The application simulated a BLS case based on a heart attack scenario in a shopping mall, reflecting the real environment (Figure 2).



Figure 2. Web-based simulation scenario

After logging in with a username and password via a web-based link, students watch a 6-minute, 51-second video explaining the steps of the BLS application and then perform these steps by answering evaluation questions. In the application steps, different modules (steps of modules: checking consciousness, opening the airway, checking circulation, deciding and starting CPR, managing BLS correctly, and terminating CPR) were performed by students using the mouse (Figure 3, Figure 4).



Figure 3. Starting compressions in a patient with cardiac arrest



Figure 4. Use of automated external defibrillators

The web-based simulation application in this study was prepared by utilizing the recent guidelines. Then continue to the features of the application. In this application, relevant instructions and information were presented to students with information boxes, and students were directed to the previous step in case of incorrect applications. Students progressed by completing the expected action correctly. At the end of the application, a report containing the student's performance data was produced to provide students to evaluation the deficiencies or incorrect applications they made during the application in the report. The duration of the application was approximately 15-20 minutes. The content validity and quality of the application were evaluated by four experts, and a pilot study was carried out with 10 students and necessary adjustments were made.

Data collection forms

Personal Information Form: It consisted of socio-demographic questions such as the participants' age, gender, and the type of school/high school they graduated from.

BLS Knowledge Level Form: It was prepared by the researchers according to literature. It consisted of 20 questions about BLS knowledge (16-17). Each question was worth "1 point", and the evaluation was made over a total of 20 points.

Scale for student satisfaction and self-confidence in learning: It was published by the National League for Nurses (NLN) (18). The scale consists of a total of 13 items in a 5-point Likert scale with two sub-dimensions: "student satisfaction" and "self-confidence in learning". The score is obtained from the sum of the items. The highest possible total score on the scale is 65, and the lowest is 13. A higher total score indicates greater satisfaction and self-confidence. While the internal consistency coefficient of the scale was reported as 0.94 (19), it was found to be 0.90 in the current study.

The Perceived Learning Scale (PLS): It was developed by Rovai et al., (20) and was adapted to Turkish by Albayrak et al., (21). The scale consisted of 9 Likert-type items and three factors: cognitive, affective, and psychomotor. Items 2 and 7 of the scale are scored in the opposite direction. Scores between 9 and 63 are obtained from the scale. Students with higher scores on the scale are interpreted as having higher perceptions of learning. While the internal consistency coefficient of the scale was reported as 0.86 (21), it was found to be 0.70 in the current study.

The semi-structured interview form

The form was created by the researchers to gather students' thoughts, feelings, and experiences regarding the impact of games on learning BLS knowledge and skills (8). The semi-structured interview form consisted of four open-ended questions (Supplementary 1).

Data Collection

The data was collected between September and December 2022. Both groups received three hours of face-to-face BLS training. Before the training, participants' socio-demographic features, BLS knowledge, satisfaction, self-confidence, and perceived learning variables were collected with relevant forms. Afterwards, the researcher showed the BLS application steps to the students in both groups on low-reality mannequins, and all students

performed BLS on the CPR mannequin. Then, the intervention group used the WBSA containing BLS for four weeks. They logged in to the web-based module via remote access using their usernames and passwords. At the end of four weeks, the same measurement tools were used to collect the post-test in both groups. In addition, focus group interviews were conducted with 12 students from the intervention group to discuss their experiences with the WBSA. Three focus group interviews including four students, were conducted by the third author. The duration of each interview were approximately 40-50 minutes. The interviews took place in a quiet room around a round table, and were recorded using a voice recorder. The Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research (COREQ) were followed throughout the qualitative process (22).

Ethical Considerations

All procedures were approved by the ethics committee and the related institution (Decision no 25.11.2021/: 2021-256). The research was conducted in accordance with ethical standards and the principles of the Declaration of Helsinki. All participants were given detailed information about the study and written informed consent was obtained.

Statistical Analysis

The data were presented as frequency, percentage, mean-standard deviation with IBM SPSS 21. The normal distribution of the data was determined by Shapiro-Wilk test. And the independent sample t test was used for intergroup comparisons, and the dependent group T test was used for intragroup comparisons. In dependent variables, comparison should be made by taking the difference between groups. The reliability of the scales was analyzed using Cronbach's Alpha Reliability Coefficient. Pearson Correlation was used to analyze the

relationship between the scales and their sub-scales. The significance level was $p < 0.05$.

The qualitative data were analyzed using the thematic analysis method (23). The transcribed codes were read independently by all three researchers and compared with each other. Finally, the themes, sub-themes and codes were analyzed by an independent researcher (external observer). The three focus groups (FG) were numbered 1-3 and the participants (P) in each group were numbered 1-4 (example: FG.1/P.1). To ensure trustworthiness, we followed four criteria: Credibility, Reliability, Transferability and Confirmability (24).

RESULTS

Quantitative findings

The current study showed that the mean age was 20.62 ± 0.85 for the intervention group and 20.65 ± 0.81 for the control group. In the intervention group, 29 (85.30%) were female, 29 (85.30%) lived in a district or city center, 20 (58.90%) defined their economic status as income equal to expenses, 27 (79.40%) lived in dormitories, and 33 (97.10%) had not received any training on simulation. In the control group, 31 (91.20%) were female, 31 (91.20%) lived in a district or city center, 24 (70.60%) defined their economic status as income equal to expenses, 26 (76.50%) lived in dormitories, and 31 (91.20%) had not received any training on the simulation. Participants' intragroup and intergroup test results were compared. While there was a significant difference between cognitive learning scores and BLS knowledge within the group, no statistically significant difference was found between the groups ($p < 0.05$). Additionally, no significant differences were observed between the two groups in the knowledge, perceived learning, satisfaction, and self-confidence scores of the participants using the WBSA, while the scores of the intervention groups were higher (Table 1).

Table 1. Comparison of nursing students' scores according to their knowledge, perceived learning, satisfaction and self-confidence in learning levels

		Pre-test Mean $\pm$ S.D	Post-test Mean $\pm$ S.D	Test value (In group)
Cognitive learning level	Intervention group	14.02 $\pm$ 1.83	17.53 $\pm$ 2.15	t=- 7.560*** p=0.000
	Control group	13.23 $\pm$ 1.82	16.65 $\pm$ 2.57	t=- 7.167*** p=0.000
	Test value (Intergroup)	t=1.536** p=0.326		
Affective learning level	Intervention group	18.47 $\pm$ 2.21	18,47 $\pm$ 2.67	-
	Control group	17.38 $\pm$ 2.60	17.74 $\pm$ 2.42	t=- 0.877*** p=0.387
	Test value (Intergroup)		t=1.192** p=0.691	
Psychomotor learning level	Intervention group	14.08 $\pm$ 1.35	18.59 $\pm$ 2.31	t= 1.076** p=0.290
	Control group	13.32 $\pm$ 2.27	13.44 $\pm$ 2.11	t= -0.304**p=0.763
	Test value (Intergroup)	t=0.677** p=0.114		
BLS Knowledge level	Intervention group	13.82 $\pm$ 2.32	16.50 $\pm$ 1.50	t=- 6.583*** p=0.000
	Control group	14.00 $\pm$ 2.64	16.03 $\pm$ 2.17	t=- 4.615*** p=0.000
	Test value (Intergroup)	t=1.041** p=0.302		
Scale for student satisfaction and self-confidence in learning	Intervention group	54.47 $\pm$ 8.30	56.71 $\pm$ 4.69	t=-1.615***p=0.116
	Control group	54.82 $\pm$ 4.63	55.71 $\pm$ 4.36	t=-1.057***p=0.298
	Test value (Intergroup)	t=0.911** p=0.366		

SD: Standard Deviation, **Independent sample t test, *** Dependent groups T test

Qualitative Findings

The age range of the students in the focus group interviews was between 20-23, 8 of them were female and 4 were male.

Two themes and four sub-themes were derived from the current study: "Gains from experiences" and "Criticism and development of the application (Figure 5).

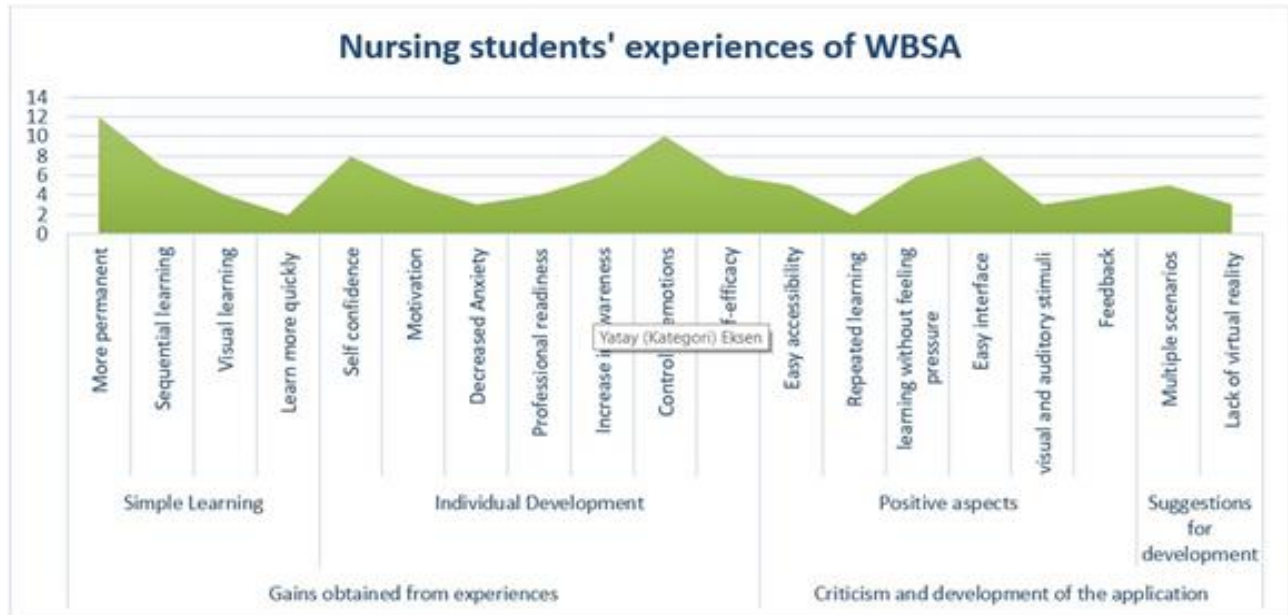


Figure 5. Nursing student's experiences of Web-based simulation application

Theme 1: Gains from experiences

Two sub-themes have been identified regarding this theme: "Simple learning" and "Individual Development". Students expressed that the WBSA reinforced their existing theoretical knowledge, making the information more permanent. Participants mentioned that they struggled with learning the steps of basic life support interventions, and this application supported them in understanding the correct sequence of these steps. Additionally, they noted that because the application is visual, they could better visualize the scenarios in their minds and learn more quickly.

"The practice helped me consolidate my knowledge and learn better. So, I think I will do it confidently when I encounter a real case" (FG.1/P.4).

"Before I played this game, I theoretically knew the application steps, but I was forgetting or confusing the order of what to do first. But after the game, it immediately comes to my mind and I can do it, and this way I get faster" (FG.2/P.2).

According to interviews, the web-based simulation application has highly positive effects on students' individual development. Students reported becoming aware of their individual shortcomings or mistakes and experiencing anxiety about how they might react in similar situations. They also reported significant progress in their readiness and self-efficacy. Some students mentioned that basic life support interventions caused them to feel emotions such as panic, excitement and stress and that the application helped them to control these feelings.

"This application increased my efficiency; I got more efficiency than theoretical courses. Logging into the application as we wish and repeating it again enabled us to improve, I gained practicality, reduced my panic and excitement, that is, I learned to intervene in events directly

and calmly. It was very good for me; it was a good practice and I got a lot of efficiency from it" (FG.3/P.4).

"Using the application increased my self-confidence, I didn't know if I could help, I had prejudices. I was indecisive. But seeing that I can at least learn and do something now has increased my motivation and self-confidence, and I know what to do now. Even if I couldn't do anything, I was able to benefit even in the least way by keeping the calm of that environment and informing 112" (FG.2/P.1).

Theme 2: Criticism and development of the application

Most of the students indicated that they did not encounter difficulties because the application interface was easy to use and accessible. They also noted that the visual and auditory stimuli were effective in supporting their learning and enhancing individual progress. Additionally, they emphasized that the application was repeatable, reinforced learning, and could be used comfortably without an instructor or any sense of pressure.

And participants offered some suggestions to enhance the experience, such as increasing the sense of realism to make them feel more immersed in the app. They also recommended including a wider variety of scenarios on different topics.

"Watching the video was more stimulating in my mind and playing the game was more effective in our learning, we had the opportunity to watch the application over and over again. In this way, we have learned theoretically has become more permanent" (FG.1/P.3).

"We could easily enter the application from a computer or a phone, it was easy to access, the visual and audio effects made it fun, I was impressed" (FG.3/P.3).

"We always proceeded with the same case. After a certain amount of repetition, it started to get boring because we knew the steps. Having different cases would allow us to

think more deeply. For example, it would be great to play this game with babies, children, other age groups, and obese patients “(FG.2/P.3).

DISCUSSION

Game-based learning facilitated the achievement of learning outcomes, especially in the cognitive domain. Studies have shown that game-based learning strategies improve understanding of content and have a more positive effect on knowledge acquisition, knowledge retention, content understanding, critical thinking and clinical reasoning than traditional methods (25-27). It was a significant difference in cognitive learning scores and BLS knowledge within the groups. This situation may be explained that both groups receiving traditional education before intervention. The affective skill is related to feelings, attitudes, affective reactions, empathy, confidence and satisfaction. The goal of the game is to enhance learning and influence nursing students' behaviors, ultimately leading to better clinical outcomes for patients in practice. In the literature, some research results showed that game-based learning has increased student satisfaction and led to positive changes in emotions. However, few studies have focused on behavioral learning outcomes. Qualitative studies showed that virtual game simulation can provide experiential learning opportunities that promote self-confidence and self-efficacy and contribute to teamwork skills (25,26).

In the psychomotor learning domain, there is no haptic feedback function in the web-based computer application that allow users to touch, see, and feel the skin. Therefore, integrating the 3D environments and devices into games has become popular and better prepare them to cope in the real situation (28,29). Using the web-based computer strategies combined high-fidelity manikin and CPR feedback devices in BLS education effect students' performance and improve resuscitation skills or performance such as compression depth, hand placement (28-30). In line with our findings, the lack of significant psychomotor score improvements in the intervention group may be stem from the computer-assisted application not being integrated with a mannequin. This may also be due to the lack of realism of the developed game and the less advanced technology used. Similarly, studies have shown that simulation methods support both technical and non-technical skills such as teamwork, critical thinking, self-confidence, satisfaction, self-efficacy, clinical and communication skills (11-13,30). Additionally, the students reported increased awareness, professional readiness, and emotional control. In the literature, most of the studies reported some positive aspects of game-based learning; interesting, authentic and promoting deep thinking, easy to use, realistic, clinically relevant, motivating and with an appropriate level of complexity for users, relaxed environment, the opportunity for repetition (4,31,32). However, the lack of realism, immediate feedback and technological issues constituted a barrier to learning. A previous study specified that a web-based nursing action simulation-based learning method and learning from case studies based on real patients in hospitals helps nursing students to gain competency problem-based approach learning approach (10). Our qualitative findings align with the existing literature, and students suggested incorporating multiple scenarios with

diverse patient groups in such games. Increasing research on the impact of computer-based games in basic life support education will lead to a deeper understanding of the subject.

The current study has several limitations. First, the study was implemented with nursing students in a single center. Second, students used the program individually and were monitored by the researchers only through the system. Lastly, variations in application usage among students may impact the results.

CONCLUSIONS

In the current study, no significant differences were found between the groups in terms of perceived learning, knowledge, satisfaction, and self-confidence scores. However, the post-test scores of the WBSA group were higher than the control group. The use of web-based computer simulation was effective in enhancing students' individual development and learning. When examined in detail, such programs supported students' self-directed learning and positively influenced their satisfaction and self-confidence. It is recommended to increase the number of follow-up studies with qualitative and quantitative designs.

Competing interest

The authors declare they have no conflict of interest.

Acknowledgements

We would like to thank all nursing students and experts who contributed to our study.

Funding

The study was supported by the Scientific Research Projects Coordination Office of Düzce University with project number 2021.16.01.1267.

Clinical Trial Number

The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT05580939).

Authors's Contributions: Idea/Concept: S.K.K.; Desing: S.K.K.; Data Collection and/or Processing: S.K.K., A.E.; Analysis and/or Interpretation: S.K.K., A.E., A.K; Literature Review: S.K.K., A.E., A.K; Writing the Article: S.K.K., A.E., A.K; Critical Review: S.K.K., A.E., A.K.

REFERENCES

1. Hernon O, McSharry E, MacLaren I, Carr PJ. The use of educational technology in teaching and assessing clinical psychomotor skills in nursing and midwifery education: a state-of-the-art literature review. *J Prof Nurs*. 2023;45:35-50. <https://doi.org/10.1016/j.profnurs.2023.01.005>
2. Jia Z, Balinas JM. Teaching strategies in psychiatric nursing based on bloom's taxonomy of educational objectives. *Cureus*. 2024;16(4):e57759. <https://doi.org/10.7759/cureus.57759>
3. Lee J, Campbell S, Choi M, Bae J. Authentic learning in healthcare education: a systematic review. *Nurse Educ Today*. 2022;119:105596. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2022.105596>
4. Chatzea VE, Logothetis I, Kalogiannakis M, Rovithis M, Vidakis N. Digital educational tools for undergraduate nursing education: a review of serious games, gamified applications and non-gamified virtual reality simulations/tools for nursing students. *Information (Basel)*. 2024;15(7):410. <https://doi.org/10.3390/info15070410>

5. Li YY, Au ML, Tong LK, Ng WI, Wang SC. High-fidelity simulation in undergraduate nursing education: a meta-analysis. *Nurse Educ Today*. 2022;111:105291. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2022.105291>
6. Mishra R, Trivedi D. Simulation-based learning in nursing curriculum-time to prepare quality nurses: a systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(5):e16014. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16014>
7. Choi H, Lee U, Jeon YS, Kim C. Efficacy of the computer simulation-based, interactive communication education program for nursing students. *Nurse Educ Today*. 2020;91:104467. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2020.104467>
8. Nascimento KGD, Ferreira MBG, Felix MMDS, Nascimento JDSG, Chavaglia SRR, Barbosa MH. Effectiveness of the serious game for learning in nursing: systematic review. *Rev Gaucha Enferm*. 2021;42:e20200274. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2021.20200274>
9. Alrashidi N, Pasay-an E, Alrashidi MS, Alqarni AS, Gonzales F, Bassuni EM, et al. Effects of simulation in improving the self-confidence of student nurses in clinical practice: a systematic review. *BMC Med Educ*. 2023;23(1):815. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04793-1>
10. Widiastih R, Komariah M, Pramukti I, Susanti RD, Agustina HS, Arifin H, et al. VNurs Lab 3D Simulator: a web-based nursing skills simulation of knowledge of nursing skill, satisfaction, and self-confidence among nursing students. *Sustainability*. 2022;14(9):4882. <https://doi.org/10.3390/su14094882>
11. Dick-Smith F, Power T, Martinez-Maldonado R, Elliott D. Basic life support training for undergraduate nursing students: an integrative review. *Nurse Educ Pract*. 2021;50:102957. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2020.102957>
12. Kassabry MF. The effect of simulation-based advanced cardiac life support training on nursing students' self-efficacy, attitudes, and anxiety in Palestine: a quasi-experimental study. *BMC Nurs*. 2023;22(1):420. <https://doi.org/10.1186/s12912-023-01588-z>
13. García-Suárez M, Méndez-Martínez C, Martínez-Isasi S, Gómez-Salgado J, Fernández-García D. Basic life support training methods for health science students: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5):768. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050768>
14. Creswell JW. A concise introduction to mixed methods research. 2nd ed. London: SAGE Publications, Inc; 2015.
15. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1988.
16. Olasveengen TM, Semeraro F, Ristagno G, Castren M, Handley A, Kuzovlev A, et al. European resuscitation council guidelines: basic life support. *Resuscitation*. 2021;161:98-114. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.009>
17. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, et al. Part 3: adult basic and advanced life support: American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2020;142(16 Suppl 2):S366-S468. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000916>
18. Franklin AE, Burns P, Lee CS. Psychometric testing on the NLN Student Satisfaction and Self-Confidence in Learning, Simulation Design Scale, and Educational Practices Questionnaire using a sample of pre-licensure novice nurses. *Nurse Educ Today*. 2014;34(10):1298-304. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2014.06.011>
19. Karacay P, Kaya H. The Turkish adaptation of the student satisfaction and self-confidence in learning scale used in simulation education. *Florence Nightingale J Nurs*. 2017;25(2):95-103. <https://doi.org/10.17672/fnhd.53359>
20. Rovai AP, Wighting MJ, Baker JD, Grooms LD. Development of an instrument to measure perceived cognitive, affective, and psychomotor learning in traditional and virtual classroom higher education settings. *Internet High Educ*. 2009;12(1):7-13. <https://doi.org/10.1016/j.iheduc.2008.10.002>
21. Albayrak E, Gungoren ÖC, Horzum MB. Adaptation of Perceived Learning Scale to Turkish. *Ondokuz Mayıs Univ J Educ Fac*. 2014;33(1):1-14. <https://doi.org/10.7822/egt252>
22. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(6):349-57. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzm042>
23. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol*. 2006;3(2):77-101. <https://doi.org/10.1191/1478088706qp0630a>
24. Lincoln YS, Guba EG. *Naturalistic Inquiry*. Newberry Park: SAGE Publications, Inc; 1985.
25. Özdemir KE, Dinç L. Game-based learning in undergraduate nursing education: a systematic review of mixed-method studies. *Nurse Educ Pract*. 2022;62:103375. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2022.103375>
26. Shorey S, Ng ED. The use of virtual reality simulation among nursing students and registered nurses: a systematic review. *Nurse Educ Today*. 2021;98:104662. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2020.104662>
27. Sim JJM, Rusli KDB, Seah B, Levett-Jones T, Lau Y, Liaw SY. Virtual simulation to enhance clinical reasoning in nursing: a systematic review and meta-analysis. *Clin Simul Nurs*. 2022;69:26-39. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2022.05.006>
28. McKelvin R, McKelvin G. Immersive simulation training: comparing the impact on midwifery and paramedic students' confidence to perform basic life support skills. *Midwifery*. 2020;87:102717. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2020.102717>
29. Rushton MA, Drumm IA, Champion SP, O'Hare JJ. The use of immersive and virtual reality technologies to enable nursing students to experience scenario-based, basic life support training—exploring the impact on confidence and skills. *Comp Inform Nurs*. 2020;38(6):281-93. <https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000000608>

30. Ka Ling F, Lim Binti Abdullah K, Seng Chiew G, Danaee M, Chan CMH. The impact of high Fidelity patient simulation on the level of knowledge and critical thinking skills in code blue management among undergraduate nursing students in Malaysia. *SAGE Open*. 2021;11(2):21582440211007123. <https://doi.org/10.1177/21582440211007123>
31. Keys E, Luctkar-Flude M, Tyerman J, Sears K, Woo K. The integration of virtual simulation gaming into undergraduate nursing resuscitation education: a pilot randomised controlled trial. *Clin Simul Nurs*. 2021;54:54-61. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2021.01.013>
32. Makinen H, Haavisto E, Havola S, Koivisto JM. User experiences of virtual € reality technologies for healthcare in learning: an integrative review. *Behav Inform Technol*. 2022;41(1):1-17. <https://doi.org/10.1080/0144929X.2020.1788162>

Batı Karadeniz Subpopülasyonunda Ağız Kanseri Bilgi Düzeyinin ve Farkındalığının Değerlendirilmesi

Rabia ÇAYIR ARAS ¹, Çiğdem ŞEKER ¹, Gediz GEDUK ¹

ÖZ

Amaç: Erken teşhis diğer tüm kanser tiplerinde olduğu gibi bu kanser tipinde de sağ kalım ve morbidite oranını düşürmektedir. Bu çalışmanın amacı, hastaların ağız kanseri farkındalığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu anket çalışması radyoloji kliniğine dental muayene amacıyla başvurmuş toplam 273 gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bu anket içerisinde yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi gibi demografik ve kişisel soruların yanında; ağız kanseri bilgi düzeyini ölçme amaçlı 15 adet soru soruldu. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde kullanılarak sunuldu.

Bulgular: Çalışmamıza katılan gönüllülerin %41'i daha önce ağız kanserini duyduğunu belirtmiştir. Ağız kanserini duyma ve eğitim düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Katılımcılara son bir yıl içerisinde ağız kanseri için muayene olup olmadıkları sorulduğunda; %96,4'ü muayene olmadığını, %3,6'sı olduklarını belirtmiştir. Katılımcılara ağız kanseri olduklarına dair şüphe duyduklarında, bilgi almak için tercih edecekleri hekim sorulduğunda katılımcıların %63,1'i diş hekimini tercih edeceklerini belirtmiştir. Katılımcılara ağız kanseri ile ilgili bir eğitim alıp almak istemedikleri sorulduğunda; %62,5'i eğitim almak isterken, %37,5 'i ise eğitim almak istememiştir.

Sonuç: Ağız kanseri farkındalık düzeyinin düşük olduğu belirlenmiş olup, erken teşhis ve tedavi için farkındalığın artırılması, halka verilen eğitimler ve kamu spotları ile sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Ağız kanseri; farkındalık; risk faktörleri.

Evaluation of Oral Cancer Knowledge and Awareness in The West Black Sea Subpopulation

ABSTRACT

Aim: Early diagnosis reduces the rate of survival and morbidity in this type of cancer, as in all other cancer types. The aim of this study is to evaluate the awareness of oral cancer in patients.

Material and Methods: This questionnaire study was carried out on 273 volunteer patients who applied to the radiology clinic for dental examination. In this survey, besides demographic and personal questions such as age, gender, education level; 15 questions were asked to measure the knowledge level of oral cancer. Descriptive statistics are presented using numbers and percentages.

Result: 41% of the volunteers who participated in our study stated that they had heard of oral cancer before ($p<0.05$). The relationship between hearing about oral cancer and education level was found to be statistically significant. When participants were asked whether they had been examined for oral cancer in the last year; 96.4% stated that they were not examined and 3.6% stated that they were. When the participants were asked about the physician, they would prefer to get information about when they suspected that they had oral cancer, 63.1% of the participants stated that they would prefer the dentist. When participants were asked whether they would like to receive training on oral cancer; While 62.5% wanted to receive education, 37.5% did not want to receive education.

Conclusion: It has been determined that the awareness level of oral cancer is low, and increasing awareness for early diagnosis and treatment can be achieved through public education and public service announcements.

Keywords: Oral cancer; awareness; risk factors.

¹ Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author Rabia Çayır Aras, e-mail: dtrabiacyayir@hotmail.com
Geliş Tarihi / Received: 04.10.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 04.06.2025



GİRİŞ

Ağız kanseri Dünya Sağlık Örgütü tarafından en sık görülen 6. kanser türü olarak belirlenmiştir. Ağız kanseri, dil, ağız tabanı, diş eti ve damak bölgesini etkileyebildiği gibi orofarinks de etkileyebilir (1). Ağız kanseri küresel bir sağlık sorunudur. Yapılan araştırmalarda; gelişmekte olan ülkelerde insidans, mortalite ve morbidite oranlarının gelişmiş ülkelere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğu rapor edilmiştir (2-4). Ağız kanseri etiyojisi multifaktöriyeldir. Yoğun sigara içme ve alkol bağımlılığı gibi alışkanlıklar, ağız kanseri gelişimi için risk faktörleridir. Hem sigara hem de alkol kullanımı, birbirlerinin kanserojen etkilerini karşılıklı olarak artırır. Ayrıca human papilloma virüs enfeksiyonu, yetersiz ve sağlıksız beslenme, immün yetmezlik, sosyoekonomik durum ve ultraviyole ışınlar diğer risk faktörleridir (5,6). Ağız boşluğu, vücudun en kolay ulaşılabilir bölgelerinden biri olmasına rağmen, sadece gözle yapılan muayene ile ağız kanserlerinin erken teşhis oranı %26–48 arasındadır (1,7). Ağız kanserlerinin geç dönemde teşhis edilmesi sonucu yapılan cerrahi operasyonlar daha agresif olmaktadır. Bu da morbiditeyi yükseltir. Tüm kanserlerde olduğu gibi ağız kanserlerinde de erken teşhis büyük öneme sahiptir. Erken teşhis ile cerrahi operasyon sonrası hasta konforu artmaktadır. Aynı zamanda ağız kanserlerinin morbidite ve mortalite insidansı düşmektedir (8).

Ağız kanseri çeşitli belirtiler gösterebilir. Bunlar; iyileşmeyen ülserler, iyileşmeyen çekim soketleri, beyaz lezyonlar gibi lökoplaki benzeri belirtiler, kırmızı lezyonlar gibi eritroplaki benzeri belirtiler hem kırmızı hem de beyaz lezyonların birleşimi olan kombine lezyonlar (eritrolökoplaki), çiğneme ve yutma güçlüğü, kulak ağrısı, ağız kapatmakta zorluk, konuşma bozukluğu, his kaybı veya parestezi, lenf nodu büyümesi, protez uyumunda sorunlar, diş ağrısı, dişlerde hareketlilik, kemik ve diş kaybı ve ağız kuruluğudur (9,10).

Erken teşhisin en önemli faktörü hastadır. Erken evrelerde çoğu oral kanser asemptomatiktir ve hasta tarafından fark edilmesi zordur ancak var olan belirtilerin hastalar tarafından fark edilmesi erken teşhis için çok büyük bir öneme sahiptir (11). Ağız kanserlerinin halk tarafından bilinme oranı diğer kanser türlerine göre daha azdır. Ağız kanseri ve risk faktörleri hakkındaki farkındalık eksikliği, ağız kanserleri için gecikmiş tedavi ve hizmet sunumuna, artan morbidite ve düşük sağkalım oranına neden olur (12). Ağız kanserlerinin %50'sinin geç dönem teşhis edilmesi bu durumu açıkça ortaya koyan literatür bilgisi olarak bulunmaktadır (7). Birçok farklı ülkede ağız kanseri farkındalığı için araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, bireylerin sosyoekonomik sınıfı yükseldikçe bilgi düzeyinin arttığını, ancak genel halkın bilgi ve farkındalık düzeyinin düşük olduğunu ortaya koymuştur (13).

Bu araştırmanın temel amacı, Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Kliniğine başvuran hastaların ağız kanseri ile ilgili bilgi düzeylerini ve farkındalıklarını incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi kliniğine dental muayene için başvuran hastalar bu çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır.

Örneklem büyüklüğü, %5 hata payı (%95 güven düzeyi), %80 istatistiksel güç ve 0,33'lük standart etki büyüklüğüne dayalı olarak G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak hesaplandı. Güç analizi, çalışmaya en az 262 bireyin dahil edilmesi gerektiğini gösterdi. Çalışmanın gücünü daha da güçlendirmek için toplam 273 birey çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmaya ilişkin veriler, Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Kliniğine dental muayene için başvuran toplam 273 gönüllü hastadan, anket formu doldurularak elde edilmiştir. Araştırmaya herhangi bir zihinsel engeli olmayan, daha önce ağız kanseri tanısı koyulmamış ve 18 yaş üstü rastgele seçilmiş gönüllü hastalar dahil edildi. Araştırmaya katılan hastaların gizliliği isim-soy isim belirtilmeden sağlandı. Katılımcılara ağız kanserleri ile ilgili herhangi bir ön bilgi verilmedi.

Anket formu, literatür taraması ve alan uzmanlarının görüşleri doğrultusunda hazırlanmıştır. Soruların içerik geçerliliği, üç alan uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve gerekli düzenlemeler yapıldı. Anketin güvenilirliğini değerlendirmek için test-tekrar test yöntemi uygulandı. Bu kapsamda, katılımcı gruba (n=50) aynı anket 1 ay arayla uygulandı ve verilen yanıtlar karşılaştırıldı. Elde edilen korelasyon katsayısı, tüm sorular için 0,7'den yüksek bulundu.

Anket, katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, gelir düzeyi, sigara ve alkol kullanımı, ailede kanser öyküsü, diş hekimi ziyaret sıklığı ve oral hijyen durumlarını değerlendirmeye yönelik soruların yanı sıra, ağız kanseri hakkındaki bilgi düzeyini ölçmek amacıyla sorulan sorularla birlikte toplam 25 sorudan oluşmaktadır. Bu sorular, ağız kanseri ile ilgili bilgi edinilen kaynakları (TV-radyo, internet, arkadaşlar, diş hekimi, tıp hekimi), ağız kanseri için risk faktörlerini (kötü oral hijyen, genetik faktörler, yetersiz ve kötü beslenme, virüsler, uyumsuz protezler, güneşe maruz kalma), ağız kanserinin bulaşıcı olup olmadığını, tedavi yöntemlerini (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, antibiyotikler), ağız kanserinin belirtilerini (iyileşmeyen yaralar, beyaz ve kırmızı yaralar, ağız içi şişlik ve kitleler, boyunda görülen şişlik ve kitleler, ağız içi duysal kayıp), tanı yöntemlerini (biyopsi, röntgen, kan ve idrar tahlili), son bir yıl içinde ağız kanseri için muayene olup olmadıklarını, ağız kanserinden şüphe duyduklarında başvuracakları hekim türünü (diş hekimi, kulak burun boğaz uzmanı, tıp hekimi, diğer) ve ağız kanseri ile ilgili eğitim almayı isteyip istemediklerini içermektedir.

12.09.2023 tarihinde Bülent Ecevit Üniversitenin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığında gerçekleştirilen 2023/16 numaralı toplantı ile çalışmamızın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna karar verilmiştir. Bu araştırma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Hastalara anket katılımı öncesinde asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurtulmuştur.

İstatistiksel Analiz

İnceleme ve analizler sonucunda elde edilen veriler, Microsoft Office Excel programı kullanılarak düzenlendi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago IL, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde kullanılarak sunuldu ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak

anlamli kabul edildi. Tüm veri seti üzerinde tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Verilerin dağılımını incelemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Ağız kanseri hakkında bilgi sahibi olma durumu ile cinsiyet, eğitim düzeyi, diş hekimine başvuru sıklığı, sigara ve alkol kullanımı ile ailede kanser öyküsünün varlığı gibi değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Ki-Kare testi uygulandı.

BULGULAR

Araştırmaya katılan hastalara sorulan bireysel sorulara ilişkin bulgular Tablo 1’de verilmiştir. Bu verilere göre; ankete katılan 273 gönüllü katılımcıların %53,5 (n=146), ‘nin kadın %46,5 (n=127)’sı erkektir. Çalışmamıza katılan katılımcılar 18-73 yaş aralığındadır. Katılımcıların %35,5 (n=97)’inin 18-29 yaş aralığında olduğu görülmüştür. Katılımcıların %33,7 (n=92)’si ön lisans-lisans, %29,7 (n=81)’si ortaokul, %30 (n=11)’u lise, %13,2 (n=36)’si yüksek lisans veya doktora ve %12,5 (n=34)’i ilkokul mezunudur. Katılımcıların %39,2 (n=107) ‘sinin gelir düzeyinin 11,402 TL ve altı olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri

Demografik Bulgular	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	146	53,5
Erkek	127	46,5
Yaş		
18-29	97	35,5
30-39	68	24,9
40-49	75	27,5
50-59	26	9,5
60 +	7	2,6
Eğitim Düzeyi		
İlkokul	34	12,5
Ortaokul	81	29,7
Lise	30	11,0
Ön Lisans-Lisans	92	33,7
Yüksek Lisans-Doktora	36	13,2
Gelir Düzeyi		
11.402 TL ve Altı	107	39,2
11.402-20.000 TL	80	29,3
20.000-40.000 TL	72	26,4
40.000 TL ve Üstü	14	5,1

Tablo 2’ de verilen bulgulara göre; katılımcıların %46,2 (n=126)’si günde iki defa dişlerini fırçalamaktadır ve

%53,5 (n=146) ‘i sadece şikâyeti oldukça diş hekimine gitmektedir. Anket çalışmamıza katılan katılımcıların, %82,4 (n=225) ‘ünün alkol ve %62,3 (n=170)’ünün sigara kullanımı bulunmamaktadır. Katılımcılara ailelerinde kanser öyküsü olup olmadığı sorulduğunda ise %70,7 (n=193) ‘si ailede kanser öyküsü olmadığını belirtmiştir.

Tablo 2. Katılımcıların kültürel özellikleri

Diş fırçalama sıklığı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Haftada 1-2 defa	44	16,1
Günde 1 defa	87	31,9
Günde 2 defa	126	46,2
Günde 3’ten fazla	16	5,9
Diş hekimi ziyaret sıklığı		
İlk defa geliyorum	31	11,4
Yılda 1	43	15,8
Yılda 2	23	8,4
Yılda 2’den fazla	30	11,0
Şikâyetim oldukça	146	53,5
Sigara kullanımı		
Var	85	31,1
Yok	170	62,3
Eski kullanıcı	18	6,6
Alkol kullanımı		
Var	48	17,6
Yok	225	82,4
Ailede kanser öyküsü		
Var	80	29,3
Yok	193	70,7
Toplam	273	100

Çalışmamıza katılan gönüllülerin %41’i (n=112) daha önce ağız kanserlerini duyduğunu belirtmiştir. Ağız kanseri hakkında bilgiye sahip olan katılımcıların %57,8 (n=63)’nin kadın olduğu görüldü. Ağız kanserini duyma ve cinsiyet arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Ağız kanseri hakkında bilgi sahibi olma ve eğitim düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Teste göre yüksek lisans ve doktora eğitimi alanların %72,2 (n=26) oranında ağız kanserleri konusunda daha bilinçli olduğu görüldü (Tablo 3).

Diş hekimi ziyareti sıklığı ve ağız kanserini duyma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Teste göre diş hekimini yılda 1, yılda 2 ve yılda 2’den fazla ziyaret edenlerin ağız kanserleri hakkında

diğerlerine göre anlamlı bir şekilde daha bilinçli oldukları tespit edildi (Tablo 3).

Alkol kullanımı ve ağız kanserini duyma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$). Sigara kullanımı ve ağız kanserlerini duyma arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Ağız kanserini duymak ile demografik ve kültürel özelliklerin ilişkisi

		Ağız Kanserini Duymak				p
		Evet		Hayır		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Kadın	63	57,8	83	50,6	0,244
	Erkek	46	42,2	81	49,4	
Eğitim Düzeyi	İlkokul	9	26,5	25	73,5	0,001
	Ortaokul	12	40	18	60	
	Lise	29	35,8	52	64,2	
	Ön lisans- Lisans	33	35,9	59	64,1	
	Yüksek Lisans – Doktora	26	72,2	10	27,8	
Dış Hekimine Götme Sıklığı	İlk defa geliyor	6	19,4	25	80,6	0,040
	Yılda 1 Defa	22	51,2	21	48,8	
	Yılda 2 Defa	12	52,2	11	47,8	
	Yılda 2’den fazla	14	46,7	16	53,3	
	Şikâyeti oldukça	55	37,7	91	62,3	
Sigara Kullanımı	Var	36	42,4	49	57,6	0,754
	Yok	65	38,2	105	61,8	
	Eki Kullanıcı	8	44,4	10	55,6	
Alkol Kullanımı	Var	12	25	36	75	0,014
	Yok	97	43,1	128	56,9	
Ailede Kanser Öyküsü	Var	38	47,5	42	52,5	0,1
	Yok	71	36,8	122	63,2	

Katılımcıların ailelerinde kanser öyküsü olup olmadığı sorgulandı. Ailesinde kanser öyküsü olan bireylerin ağız kanseri konusundaki bilincinin daha yüksek olup olmadığı tespit edilmek istendi. Ailede kanser öyküsü varlığı ve ağız kanserini duyma arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Ağız kanserini daha önce duyan katılımcılara bu bilgiyi nereden edindikleri soruldu. Cevapların %39,4 (n=52)‘ünün internet, %20,5 (n=27)‘inin arkadaş, %17,4 (n=23)‘ünün diş hekimi, %14,4 (n=19)‘ünün televizyon ve radyo, %8,3 (n=11)‘ünün tıp hekimi olduğu belirlendi.

Eğitim düzeyi ve kanser hakkında bilgi edinme kaynakları arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$). Eğitim düzeyi arttıkça ağız kanserleri ile ilgili diş hekimi bilincinin olduğu görüldü (Tablo 4).

Daha önce ağız kanserini duymuş gönüllü katılımcılara ağız kanserine neden olabilecek risk faktörleri soruldu ve çoklu cevap verebilecekleri söylendi. Cevapların %24,9 (n=69)‘unun kötü oral hijyen, %19,9 (n=55) ‘unun genetik, %18,8 (n=52)‘inin sigara, %18,1 (n=50)‘inin alkol, %11,9 (n=33)‘unun kötü uyumsuz protezler, %6,5 (n=18)‘inin güneşe maruziyet olduğu görüldü.

Anketi dolduran ve ağız kanserini duymuş bireylere ağız kanserinin belirtisi olabilecek bulgular soruldu. Katılımcıların %53,6 (n=60)‘ı ağızda çıkan iyileşmeyen yaraların, %31,3 (n=35)‘ü beyaz yaraların, %43,8 (n=49)‘i kırmızı yaraların, %59,8 (n=67)‘i ağızda çıkan iyileşmeyen şişliklerin, %40,2 (n=45)‘si boyunda çıkan şişliklerin, %48,2 (n=54)‘si de ağız içi duyu kaybının ağız kanseri belirtisi olabileceğini belirtti.

Ağız kanseri hakkında bilgi sahibi olan katılımcılara ağız kanserinin bulaşıcı olup olmadığı soruldu. Katılımcıların %86,6 (n=97)‘i bulaşıcı olmadığını belirtti. Eğitim düzeyi ile ağız kanserlerinin bulaşıcı olup olmadığı bilgisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Test sonucuna göre eğitim düzeyi arttıkça, kanserin bulaşıcı olmadığı konusunda verilen cevapların arttığı görüldü (Tablo 5).

Ağız kanserini duymuş bireylere ağız kanseri tanısının nasıl koyulacağı soruldu ve çoklu cevap verebilecekleri belirtildi. Cevapların %80 (n=96)‘i biyopsi, %11,7 (n=14) ‘si röntgen, %8,3 (n=10)‘ü ise kan ve idrar tahlili olduğu görüldü.

Ağız kanserini duymuş bireylere ağız kanserinin nasıl tedavi edildiği soruldu ve çoklu cevap verebilecekleri belirtildi. Cevapların %43,4 (n=76) ‘ünün cerrahi, %32,8 (n=57)‘inin kemoterapi, %17,8 (n=31)‘inin radyoterapi, %5,7 (n= 10)‘inin antibiyotik olduğu belirlendi.

Ağız kanseri hakkında bilgi sahibi olan bireylere eğer ağız kanserinden şüphelenirlerse hangi doktora gitmeyi tercih edecekleri soruldu ve çoklu cevap verebilecekleri belirtildi. Cevapların %63,1 (n=82)‘inin diş hekimi, %19,2 (n=25)‘inin tıp hekimi, %16,2 (n=21)‘inin kulak burun boğaz doktorunu, %1,5‘nin ise diğer olarak tespit edildi.

Anketi dolduran ve ağız kanserini duymuş olan katılımcıların %96,4 (n=108)‘ü son bir yıl içinde ağız kanseri için muayene olmadıklarını ifade etti. Katılımcılara ağız kanseri ile ilgili eğitim almak isteyip istemedikleri sorulduğunda, %62,5 (n=70)‘i eğitim almak istediğini belirtti.

Tablo 4. Eğitim düzeyi ile ağız kanseri hakkında bilgi edinme kaynakları arasındaki ilişkisi

			Ağız Kanseri Hakkında Bilgi Edinme Kaynağı					p
			TV-Radyo	İnternet	Diş hekimi	Tıp hekimi	Arkadaş	
Eğitim Düzeyi	İlkokul	Sayı(n)	3	3	1	1	4	<0,001
		Yüzde (%)	15,8	5,8	4,3	9,1	14,8	
	Ortaokul	Sayı(n)	5	3	0	0	4	
		Yüzde (%)	26,3	5,8	0,0	0,0	4,8	
	Lise	Sayı(n)	5	16	2	0	8	
		Yüzde (%)	26,3	30,8	8,7	0,0	29,6	
	Ön Lisan-Lisans	Sayı(n)	4	22	7	5	5	
		Yüzde (%)	21,1	42,3	30,4	45,5	18,5	
	Yüksek lisans	Sayı(n)	2	8	13	5	6	
		Yüzde (%)	10,5	15,4	56,5	45,5	22,2	

Tablo 5. Eğitim düzeyi ile ağız kanserinin bulaşıcılığına verilen cevapların ilişkisi

			Kanser bulaşıcı mıdır?		p
			Evet	Hayır	
Eğitim Düzeyi	İlkokul	Sayı(n)	5	4	0,01
		Yüzde (%)	33,3	4,1	
	Ortaokul	Sayı(n)	6	25	
		Yüzde (%)	40,0	25,8	
	Lise	Sayı(n)	1	11	
		Yüzde (%)	6,7	11,3	
	Ön Lisan-Lisans	Sayı(n)	2	32	
		Yüzde (%)	13,3	33,0	
	Yüksek Lisans	Sayı(n)	1	25	
		Yüzde (%)	6,7	25,8	

TARTIŞMA

Ağız kanserlerinin %50'den fazlasına ileri evrelerde tanı koyulur. Toplumda risk faktörleri ve ağız kanserinin erken belirtileri hakkında bilgi sahibi olmak, hastalığın erken teşhisine ve dolayısıyla morbidite ve mortalite oranlarının azalmasına katkıda bulunur ayrıca hastanın operasyon sonrası konforunu da artırır (8,11).

Bu araştırma, Batı Karadeniz bölgesindeki subpopülasyonun ağız kanseri hakkındaki bilgi ve farkındalık düzeyinin oldukça düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre katılımcıların %59 (n=161) 'u daha önce ağız kanserini duymamışken, %41 (n=112) 'i duyduğunu belirtmiştir. Ekici ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, katılımcıların %87,8'nin ağız kanseri hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı belirtilmiştir (11). Çalışmamızın bulguları bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Dünya genelinde de ülkelere göre benzer çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda ağız kanseri farkındalık oranları, Birleşik Krallık'ta %56 (12), Avustralya'da %52,3 (14), Ürdün'de %45,6 (15) gibi düşük seviyelerde olduğu tespit edilirken; Hindistan %91,2 (16), Sri Lanka %95 (17), Yemen %71,5 (18), ve ABD %84 (19) gibi ülkelerde daha yüksek seviyelerde olduğu belirtilmiştir. Özellikle, Hindistan ve Sri Lanka gibi ülkelerde, ağız kanseri görülme prevalansının yüksek olduğu ve aynı zamanda yüksek düzeyde oral farkındalık olduğu rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu ülkelerde ağız kanseri prevalansının yüksek olması nedeniyle, kamu hastanelerinde posterler ve broşürler gibi hastalıkla ilgili sunulan eğitim materyallerine ücretsiz erişim kolaylığının, bu yüksek farkındalığın oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmektedir (17).

Bizim çalışmamızda cinsiyet ve yaş ile ağız kanseri farkındalık düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken

($p>0,05$), eğitim seviyesi ve ağız kanseri farkındalığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Literatürdeki çalışmalarda, bilgi düzeyi ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, Monteiro ve ark. (20) bir ilişki görememişken, Al-Maweri ve ark. (21) eğitim düzeyi yüksek olan bireylerin bilinç düzeyinin daha yüksek olduğunu bulmuştur. Joseph ve ark. (22) ise kadınların bilinç düzeyinin daha yüksek olduğunu ancak eğitim seviyesi ile bilgi düzeyi arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Peker ve ark. (23) yaptığı çalışmada ise erkeklerin bilgi düzeyinin kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Tomrukçu ve ark. (24) tarafından yapılan çalışmada ise yaş arttıkça bilgi düzeyinin azaldığı ve bizim çalışmamızla uyumlu olarak eğitim düzeyinin artmasıyla bilgi seviyesinin de arttığı görülmüştür. Kadın ve erkek arasında bilgi seviyeleri açısından fark olmadığı tespit edilmiştir.

Daha önce ağız kanserini duyan katılımcılara ağız kanseri ile ilgili bilginin kaynağı sorulmuş ve çoklu cevap verebilecekleri söylenmiştir. Cevapların %39,4 (n=52) 'ü internet, %17,4 (n=23) 'ü diş hekimi ve %14,4 (n=19) 'ü televizyon ve radyo olduğu belirlenmiştir.

Dünya genelinde ve Türkiye 'de yapılan diğer çalışmalara baktığımızda da bizim çalışmamız ile uyumlu olarak medya önemli bilgi kaynaklarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ekici ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada ağız kanseri hakkındaki bilgi kaynağının ilk sırada internet olduğu, ikinci sırada diş hekimi ve üçüncü sırada TV/Radyo'nun yer aldığı görülmüştür.

Saleh ve arkadaşlarının (25) Malezya'da gerçekleştirdikleri çalışmanın sonuçlarına göre, yapılan medya kampanyaları sonrasında ağız kanserleri hakkında genel bilgi ve risk faktörleri hakkında halkın bilgi düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada katılımcıların %4'ünün ağız kanseri hakkındaki bilgiyi diş hekimlerinden öğrendiği tespit edilmiştir (25). Tomrukçu ve ark. (24) yaptığı çalışmada ise katılımcıların sadece %11'inin ağız kanserleri hakkındaki danışmanlığı diş hekimlerinden aldıkları bildirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre katılımcıların %31,1 (n=85)'inin sigara kullanımı varken. %17,6 (n=48)'sinin da alkol kullanımı vardır. Alkol kullanımı ve ağız kanserini duyma arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Teste göre alkol kullanmayanlar ağız kanseri hikayesini daha çok duymuştur veya bu ilişki ağız kanserlerini duyanların alkol tüketiminde düşüşe sebep olabileceğini göstermiştir. Sigara kullanımı ve ağız kanserlerini duyma arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Daha önce ağız kanserini duymuş katılımcılara ağız kanserine neden olabilecek risk faktörleri sorulduğunda ve çoklu cevap verebilecekleri söylendiğinde cevapların %18,8 (n=52) 'i sigara ve %18,1 (n=50) 'i alkolken en çok verilen cevap %24,9 (n=69) ' oranında kötü oral hijyendir.

Bizim çalışmamızda ağız kanserlerinin risk faktörleri ile ilgili sorulan soruya en sık verilen cevaplar kötü oral hijyen (%24,9 (n=69) ' ve genetik (%19,9(n=55)) olduğu halde yapılan diğer çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızdan farklı olarak en sık verilen cevapların; Esen ve ark.'nın (26) yaptıkları çalışmada sigara (%57,2) ve alkol (%41,6), Peker ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada

sigara (%57,6) ve alkol (%27,9), Monteiro ve ark. (20) yaptığı çalışmada sigara (%89,5) ve alkol (%63,3), Joseph ve ark.'nın (22) yayınında sigara (%72,8) ve alkol (%70,6), Tomrukçu ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada ise sigara (%89,2) ve kötü ağız hijyeni (%84,1) olduğu bildirilmiştir. Ekici ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada ise ağız kanseri risk faktörleri arasında sigara kullanımının birinci sırada olduğu bildirilmiştir. Tütünün bir risk faktörü olarak daha fazla bilinmesinin nedeni Türkiye'de son yıllarda sigarayı bırakma kampanyalarının olabileceği düşünülmüştür (11).

Eş zamanlı alkol ve tütün kullanımının, tek başına tütün veya alkol tüketimine kıyasla daha zararlı sonuçları olduğu genel kabul görmektedir. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) yaptığı araştırmalar, 2011-2012 döneminde nikotin iletim sistemlerinden biri olan elektronik sigaraların kullanımının iki kat arttığını ve bu durumun ağız kanseri riskini artırdığını göstermektedir. Sigara içme oranlarındaki düşüslere rağmen, alternatif tütün tüketimlerinin genel sağlık risklerinde artışa neden olduğu görülmektedir (27).

Ağız kanserini duymuş katılımcılara ağız içinde hangi bulguların ağız kanserinin belirtisi olabileceği sorulmuştur. Katılımcıların %53,6 (n=60)'sı ağız içi iyileşmeyen yaraların, %31,3 (n=35) 'ü beyaz yaraların, %43,8 (n=49) 'i kırmızı lezyonların ve %59,8 (n=67) 'i ağızda görülen şişliklerin, ağız kanseri belirtisi olabileceğini belirtmiştir.

Yapılan diğer çalışmaların çoğunda bizim çalışmamız ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Erken ağız kanserinin belirtileri üzerine yapılan çalışmalara göre; Peker ve ark. (23) tarafından yapılan çalışmada hastaların cevaplarının %6,5'nin kırmızı görünümlü lekeler, %6,8'nin beyaz görünümlü lekeler ve %17,5'nin iyileşmeyen ağız yaraları olduğu, Al-Maweri ve ark. (21) yaptığı çalışmaya katılan hastalarının cevaplarının %26,1'nin kırmızı görünümlü lekeler, %25,9'nun beyaz görünümlü lekeler ve %31,9'nun iyileşmeyen ağız yaraları olduğu rapor edilmiştir. Joseph ve ark. (22) yaptığı çalışmada katılımcıların cevaplarının; %53,7'sinin ağızdaki kırmızı görünümlü lekeler, %43,4'nün beyaz görünümlü lekeler ve %27,9'nun iyileşmeyen ağız yaraları olduğu bildirmiştir. Tomrukçu ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada; iyileşmeye direnç gösteren ağız yaralarının (%86,1) ve ağız içerisinde yer alan normal dışı şişliklerin ya da kitlelerin (%83,7) en çok verilen cevap olduğu bildirilmiştir.

SONUÇ

Katılımcıların %59 (n=161)'unun ağız kanserini daha önce duymadığını belirtmesi, hastalıktan haberdar olan katılımcıların ise %96,4 (n=108)'ünün son bir yıl içinde ağız kanseri taraması yaptırmadığını ifade etmesi ve elde edilen diğer bulgular, Batı Karadeniz subpopülasyonunda ağız kanseri farkındalığının düşük düzeyde olduğunu göstermektedir. Ağız kanserinin erken teşhisi ve tedavisi için farkındalığın artırılması büyük öneme sahiptir. Ağız kanseri risk faktörlerinin ve belirtileri hakkında halkın farkındalığını ve bilgisini arttırmak için halk eğitimi, kamu spotu ve diş hekimlerinin profesyonel çabaları gereklidir. Ağız kanseri için yüksek risk grubunda bulunan hastaların taramaları yapılmalı, ağız kanseri ve prekanserlerin özelliklerinin, bulgularının ve kendi kendine muayene gibi yöntemlerin anlatıldığı broşürler ve posterler gibi eğitici

yöntemler geliştirilmelidir. Bu şekilde halkın ağız kanseri farkındalığı arttırılarak erken teşhis ve tedavi oranı arttırılabilir.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: Ç.Ş.; Tasarım: R.Ç.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme: R.Ç.A.; Analiz ve/veya Yorum: G.G., Ç.Ş., R.Ç.A.; Literatür Taraması: R.Ç.A.; Makale Yazımı: R.Ç.A.; Eleştirel İnceleme: Ç.Ş., G.G.

KAYNAKLAR

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
- Krishna Rao SV, Mejia G, Roberts-Thomson K, Logan R. Epidemiology of oral cancer in Asia in the past decadean update (2000-2012). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(10):5567-77.
- Alqahtani WS, Almufareh NA, Al-Johani HA, Alotaibi RK, Juliana CI, Aljarba NH, et al. Oral and oropharyngeal cancers and possible risk factors across Gulf Cooperation Council countries: a systematic review. *World J Oncol.* 2020;11(4):173-81.
- Silverman S Jr, Kerr AR, Epstein JB. Oral and pharyngeal cancer control and early detection. *J Cancer Educ.* 2010;25(3):279-81.
- Ram H, Sarkar J, Kumar H, Konwar R, Bhatt ML, Mohammad S. Oral cancer: risk factors and molecular pathogenesis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2011;10(2):132-7.
- Graham JA, Horowitz AM, Canto MT. Coverage and quality of oral cancer information in selected popular press: May 1998 to July 2003. *J Public Health Dent.* 2004;64(4):231-6.
- Bettendorf O, Piffkò J, Bänkfalvi A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy. *Oral Oncol.* 2004;40(2):110-9.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2016.
- Bruch JM, Treister NS. Oral cancer. In: Bruch JM, Treister NS, editors. *Clinical oral medicine and pathology*. 1st ed. Cham: Springer; 2017. p. 113-28.
- Ekici Ö. Oral ve maksillofasiyal cerrahi hastalarında ağız kanseri farkındalığının değerlendirilmesi. *Osmangazi Tıp Derg.* 2020;Ağız Kanseri Özel Sayısı:76-83.
- Warnakulasuriya KA, Harris CK, Scarrott DM, Watt R, Gelbier S, Peters TJ, et al. An alarming lack of public awareness towards oral cancer. *Br Dent J.* 1999;187(6):319-22.
- Keser G, Öztürk M, Namdar Pekiner F. Assessment of awareness and knowledge of oral cancer among tobacco-using dental patients. *Clinical and Experimental Health Sciences Sci.* 2021;11(2):279-84.
- Formosa J, Jenner R, Nguyen-Thi MD, Stephens C, Wilson C, Ariyawardana A. Awareness and knowledge of oral cancer and potentially malignant oral disorders among dental patients in Far North Queensland, Australia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(10):4429-34.
- Hassona Y, Scully C, Abu Ghosh M, Khoury Z, Jarrar S, Sawair F. Mouth cancer awareness and beliefs among dental patients. *Int Dent J.* 2015;65(1):15-21.
- Agrawal M, Pandey S, Jain S, Maitin S. Oral cancer awareness of the general public in Gorakhpur city, India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(10):5195-9.
- Ariyawardana A, Vithanaarachchi N. Awareness of oral cancer and precancer among patients attending a hospital in Sri Lanka. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005;6(1):58-61.
- Al-Maweri SA, Addas A, Tarakji B, Abbas A, Al-Shamiri HM, Alaizari A, et al. Public awareness and knowledge of oral cancer in Yemen. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(24):10861-5.
- Tomar SL, Logan HL. Florida adults' oral cancer knowledge and examination experiences. *J Public Health Dent.* 2005;65(4):221-30.
- Monteiro LS, Salazar F, Pacheco J, Warnakulasuriya S. Oral cancer awareness and knowledge in the city of Valongo, Portugal. *Int J Dent.* 2012;2012:376838.
- Al-Maweri SA, Al-Soneidar WA, Dhaifullah E, Halboub ES, Tarakji B. Oral cancer: awareness and knowledge among dental patients in Riyadh. *J Cancer Educ.* 2017;32(2):308-13.
- Joseph BK, Ali MA, Sundaram DB. Awareness of mouth cancer among adult dental patients attending the Kuwait University Dental School Clinic. *J Cancer Educ.* 2018;33(2):340-5.
- Peker I, Alkurt MT. Public awareness level of oral cancer in a group of dental patients. *J Contemp Dent Pract.* 2010;11(2):49-56.
- Tomrukçu DN, Köse T. Doğu Karadeniz subpopulasyonunda ağız kanseri bilgi düzeyi ve farkındalığının değerlendirilmesi. *Osmangazi Tıp Derg.* 2020;Ağız Kanseri Özel Sayısı:84-9.
- Saleh A, Yang YH, Wan Abd Ghani WM, Abdullah N, Doss JG, Navonil R, et al. Promoting oral cancer awareness and early detection using a mass media approach. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(4):1217-24.
- Esen A, Gürses G, Güler AY, Baştürk F. Ağız kanseri bilinç düzeyinin Türk hastalardadeğerlendirilmesi *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies* 2018;1:99-104.
- Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control.* 2014;23(2):11-7.

KOAH Hastalarında Dispne ve Yorgunluk ile İlgili Yapılan Çalışmaların Bibliyometrik Analizi: Web of Science Örneği

Merve BOYBAŞI¹, Özlem ALTINBAŞ AKKAŞ²

ÖZ

Amaç: Bu çalışma 2014-2024 yılları arasında Web of Science Core Collection veri tabanında yayınlanmış olan Koah hastalarında dispne ve yorgunlukla ilgili yapılan çalışmaların literatür özetini sunmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Veriler Web Of Science Core Collection veri tabanı aracılığıyla elde edilmiştir. Bibliyometrik analiz R (version 4.4.0) programı aracılığıyla Biblioshiny’de yapılmıştır. Analiz için veriler WoS veri tabanında "Pulmonary Disease" OR "Chronic obstructive" OR "COPD" OR "Obstructive Pulmonary Disease" "Dyspnea" "Fatigue" anahtar kelimeleri ile tarama yapılması sonucu 197 araştırma makalesi çalışmanın örneklemini oluşturmuştur.

Bulgular: Yapılan analiz sonucunda 2014- 2024 yılları arasında yapılan 197 çalışmanın toplam 98 farklı kaynaktan yayınlandığı, konuyla ilgili yapılan çalışmaların yıllık büyüme oranının-%4,49 ile azaldığı, en çok yayın yapılan yılın 2020 yılı olduğu, en az yayın yapılan yılın ise 2024 yılı olduğu sonucuna varılmıştır. En çok atıf alan derginin European Respiratory Journal isimli bir tıp dergisi olduğu, International Journal of Nursing Practice, West J Nurs Res, Holistic Nursing Practice, Journal of Nursing Scholarship, Clinical Journal of Oncology Nursing isimli hemşirelik dergilerinde de konuyla ilgili çalışmaların yayınlandığı, yazarlar tarafından sıklıkla tercih edilen anahtar kelimelerin sırasıyla "COPD" , "Chronic Obstructive Pulmonary Disease", "Dyspnea", "Exercise", "Pulmonary Rehabilitation", "Quality of Life", "Fatigue" olduğu bulunmuştur.

Sonuç: KOAH’lı bireylerde görülen dispne ve yorgunluk semptomlarıyla ilgili çalışmaların yıllık büyüme oranındaki düşüş daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir. Bu doğrultuda yorgunluğun daha az çalışılan kavram olduğu, yorgunluk ile ilgili hemşirelik çalışmalarının artması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. KOAH hastaların yaşadığı dispne ve yorgunluk semptomları iç hastalıkları hemşireliği ve bakımı için önemli olduğu bilindiğinden konuyla ilgili daha fazla hemşirelik araştırması yapılması gerektiği ve müdahale çalışmalarının gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; dispne; yorgunluk; bibliyometrik.

Bibliometric Analysis of Studies on Dyspnea and Fatigue in COPD Patients: Web of Science Example

ABSTRACT

Aim: This study was conducted to present a summary of the literature on dyspnea and fatigue in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) based on studies published between 2014 and 2024 in the Web of Science Core Collection database.

Materials and Methods: Data were obtained through the Web of Science Core Collection database. Bibliometric analysis was performed using the Biblioshiny package in R (version 4.4.0). For the analysis, the sample consisted of 197 research articles identified using the keywords "Pulmonary Disease," "Chronic Obstructive," "COPD," "Obstructive Pulmonary Disease," "Dyspnea," and "Fatigue" in the Web of Science database.

Results: The analysis revealed that the 197 studies conducted between 2014 and 2024 were published in a total of 98 different sources. The annual growth rate of studies on the subject declined by -4.49%, with the year 2020 seeing the highest number of publications, while 2024 had the lowest. The journal receiving the highest number of citations was the European Respiratory Journal. Additionally, relevant studies were published in nursing journals such as International Journal of Nursing Practice, West J Nurs Res, Holistic Nursing Practice, Journal of Nursing Scholarship, and Clinical Journal of Oncology Nursing. The most frequently used keywords by authors were "COPD," "Chronic Obstructive Pulmonary Disease," "Dyspnea," "Exercise," "Pulmonary Rehabilitation," "Quality of Life," and "Fatigue".

1 Düzce Üniversitesi Hemşirelik Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Hemşireliği Programı Yüksek Lisans, Düzce Türkiye
2 Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği AD, Düzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Merve BOYBAŞI, e-mail: boybasimerve@hotmail.com
Geliş Tarihi / Received: 13.01.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 30.07.2025



Conclusion: The decline in the annual growth rate of studies on dyspnea and fatigue symptoms in individuals with COPD indicates the need for further research. In this context, it has been concluded that fatigue is a relatively less studied concept and that nursing studies on fatigue should be increased. Since dyspnea and fatigue symptoms experienced by COPD patients are known to be significant for internal medicine nursing and care, it is recommended that more nursing research be conducted on this topic and that intervention studies be carried out.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; dyspnea; fatigue; bibliometric.

GİRİŞ

Küreselleşme, yaşam tarzı değişiklikleri, epidemiyolojik ve demografik değişimler, kronik hastalıkların görülme sıklığını arttırmaktadır. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) zararlı toz, gaz ve partiküllere maruziyet sonucu oluşan, hava yolu ve alveoler bozulmaya bağlı kalıcı hava yolu kısıtlaması ve kronik solunum semptomları ile karakterize yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Tüm kronik hastalıklar da olduğu gibi KOAH görülme sıklığı da artış göstermektedir. Dünya genelinde KOAH prevalansındaki artışın sonucu olarak KOAH ve ilişkili hastalıklardan yılda 5,4 milyon üzerinde ölüm gerçekleşeceği tahmin edilmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü Küresel Sağlık Tahminleri Raporuna göre KOAH, 2019 yılında 10 önemli ölüm nedeni arasında 3. sırada bulunmaktadır (3). Türkiye’de görülen solunum sistemi hastalıkları ise ölüm nedenleri arasında 2. sırada bulunmaktadır. KOAH görülme sıklığı risk faktörlerine maruziyetin artışı (mesleki maruziyet, tütün kullanımı, dış ortam, hava kirliliği, sağlıksız beslenme, geçirilmiş enfeksiyon vb.) ve yaş, cinsiyet, sosyodemografik özelliklere göre değişebilmekle birlikte, hava kirliliği, toz, tütün ve diğer faktörlerin etkisi ile görülme sıklığı giderek artmaktadır. KOAH ta en sık görülen semptomlar arasında dispne, yorgunluk, kronik öksürük, balgam çıkarma, göğüste sıkışma, hırıltı ve kilo kaybı yer almaktadır (4,5). KOAH’ta en sık görülen semptom dispnedir ve şiddeti arttıkça hastada fonksiyonel kısıtlılıklara yol açmaktadır (6). Dispne, Amerikan Toraks Derneği (ATS) tarafından “niteliksel olarak çeşitli yoğunlukta duyuların oluşturduğu öznel solunum rahatsızlığı deneyimi” olarak tanımlanmıştır (7). Hasta bireyler ise dispne semptomunu zor nefes alma, boğulma hissi veya hava açlığı şeklinde tanımlayabilmektedir. KOAH’ın ilerleyen prognozuyla birlikte artan dispne, ilerleyici ve kalıcı olabilmektedir. Dispne semptomu KOAH’ hastaları tarafından en sık ifade edilen ve literatürde de sıklıkla çalışılmış olan semptom olarak bilinmektedir (6–9). Dispnenin sonra en sık görülen ikinci semptom ise yorgunluktur. Dispne semptomundan sonra en sık görülen semptom olmasına karşılık yorgunluk KOAH’ın yaygın, zorlayıcı ve yeterince araştırılmamış bir semptomudur (10). Akciğer dışı ana klinik özelliklerinden dolayı subjektif tanımları bulunmaktadır. Yorgunluk, hissedilen bitkinlik veya subjektif yorgunluk deneyimidir. KOAH’lı kişiler yorgunluklarını "genel yorgunluk" hissi veya "enerjinin tükenmişliği" hissi olarak tanımlamaktadırlar. Aynı zamanda dispneye denk olacak kadar yorgun olduklarını ifade etmektedir (11). KOAH tanılı hastalar solunum için

daha fazla enerji harcamaktadır. Bu nedenle günlük yaşam aktiviteleri için gerekli olan enerji miktarının çok az bir kısmını karşılayabilmektedirler. Solunum işi için yüksek miktarda sarfedilen enerji dolayısıyla hastalar kendilerini yorgun hissetmektedir (12). Çalışma KOAH hastalarında görülen dispne ve yorgunluk semptomları ile ilgili olarak yapılan çalışmalarla ilgili bilgiler sunmaktadır. Bu doğrultuda çalışmada incelenen başlıklar; genel bilgiler, çalışmaların yıllara göre dağılımı, en ilgili kaynaklar, en fazla yayın yapan yazarlar, küresel olarak en fazla atıf alan çalışmalar, en sık kullanılan anahtar kelimeler ve yıllar içerisinde kullanım sıklığındaki değişim, anahtar sözcüklerin birlikte kullanılma durumları, birlikte atıf alan çalışmalar ve ülkeler arası iş birliğidir. Ulaşılan sonuçlar ile KOAH, dispne ve yorgunluk kavramları ile ilgili son on yılda yapılmış olan çalışmalar tablo, görsel ve ağ görünümeleri şeklinde incelenerek istatistiksel ve genel literatür bilgisinin sunulması, mevcut durumun özetlenmesi, sonraki çalışmalar için literatürdeki boşluklar ve yönelimleri göstermek amaçlanmıştır.

Bibliometrik analiz literatürde konuyla ilgili yapılan çalışmalara dair geniş bakış açısı sağlayarak "büyük resmi" görmeyi sağlayan bir bilimdir. Bilimin, bilim insanlarının veya bilimsel faaliyetlerin istatistiksel ölçümüne dayanan bibliyometri de bilimsel çalışmalar istatistiksel ve matematiksel teknikler kullanılarak analiz edilmektedir (13). Bibliyometri sistematik, şeffaf, tekrarlanabilir bir inceleme sunma potansiyeline sahiptir. Kavramların kullanım sıklığı ve değişimi, verilerin hacimleri, araştırılan konuların değişim süreçlerini belirlemek için geniş bir bilgi bütünüyle yapılandırılmış bir analiz sağlamaktadır (13,14) Bibliyometrik analiz Leximancer, WoSviewer, Gephi, Biblioshiny gibi birçok farklı yazılım aracılığı ile Scopus, Web Of Science, Google Scholar gibi veri tabanlarında yapılabilmektedir (13–15). Yapılan analiz sonucu araştırmacılara konuyla ilgili çalışma yapan yazarlar, ülke ve yazar iş birlikleri, sıklıkla kullanılan anahtar sözcükler, en çok atıf alan ülke ve yazarlar gibi birçok başlık altında istatistiksel ve genel literatür bilgisi hızlı ve anlaşılır şekilde sunulmaktadır. Aynı zamanda matematiksel olarak ifade edilmiş olan verilerin birbirleriyle olan ilişkisine dair bilgiye ulaşmakta mümkündür. Bibliyometrik analiz ile elde edilen veriler doğrultusunda konuyla ilgili literatürdeki boşlukları, trend konuları veya potansiyel trend konuları belirleyerek ileride yapılacak çalışmalar için yönelimler hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür (16). İç hastalıkları hemşireliğinin önemli ilgi alanlarından olan KOAH hastalarında, sıklıkla görülen dispne ve yorgunluk semptomlarının tedavisi ve hemşirelik bakımının planlanmasında bu araştırmanın faydalı olacağı düşünülmektedir. (17).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, son on yılda Web of Science (WoS) veri tabanında, KOAH hastalarında dispne ve yorgunluk semptomları üzerine yapılan çalışmaların bibliyometrik analiz yöntemiyle incelendiği tanımlayıcı bir çalışmadır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Web of Science (WoS) veri tabanından belirlenen anahtar kelimeler kullanılarak tarama yapılmıştır. Örneklemi

oluşturan makaleler aşağıda açıklandığı şekilde filtrelenerek 197 makale oluşturmuştur.

Araştırma Verilerinin Toplanması

Anahtar kelimelerin belirlenmesinde Medical Subject Headings (MeSH) ve Türkiye Bilim Terimleri veri tabanında eş anlamlılar ve kısaltmalarda göz önüne alınarak araştırma yapılmıştır. Boolean işlemleri kullanılmadan yapılan taramada sonuçların daha az sayıda olduğu görülmüştür. Bu sebeple araştırma verilerinin toplanması için WoS veri tabanında 16.07.2024 tarihinde "**Pulmonary Disease**" OR "**Chronic obstructive**" OR "**COPD**" OR "**Obstructive Pulmonary Disease**" "**Dyspnea**" ve "**Fatigue**" anahtar kelimeleri kullanılarak tüm alanlar içerisinde kitap, kitap bölümü, makale, bildiri ve editoryal yazı arasında tarama yapılması sonucu 582 çalışmaya ulaşılmıştır. Çalışmalar son 10 yıla ait verilere ulaşılacak amaçlandığı için 2014-2024 tarihleri arasında yayınlanmış olan araştırma makaleleri seçilerek filtrelenmiştir. Seçilen araştırma makaleleri hemşirelik bilimi ve kullanılan anahtar kelimelerle ilişkili olduğu bilinen 8 farklı bilim kategorisi seçilerek tarandı. Veri setine dahil edilen çalışmalar hemşirelik, solunum sistemi, tıp-genel dahiliye, kardiyovasküler sistemler, sağlık bilimleri hizmetleri, rehabilitasyon, fizyoloji ve onkoloji disiplin alanları ile sınırlandırılmıştır. Yapılan filtreleme sonucunda 197 araştırma makalesi ile çalışma gerçekleştirilmiştir.

Verilerin Analizi

Verilerin analizi WoS veri tabanından ulaşılmış olan makalelerin R (version 4.4.0) programı aracılığıyla Biblioshiny paketine yüklenmesiyle yapılmıştır (13). Main Information (Genel Bilgiler), Annual Scientific Production (Yıllık yayın Üretim Oranı), Most Local Cited Sources (En Fazla Atıf Alan Kaynaklar), Word Cloud (Kelime Bulutu), Word Frequency Over Time (Kelimelerin yıllar içerisinde kullanma sıklığındaki değişim), Co- occurrence Network (Birliktelik Ağları), Thematic Map (Tematik Harita), Co- citation Network (Birlikte Atıf Alan Çalışmalar) ve Collaboration Network (İş Birliği Ağı) başlıkları altında incelenmiştir. Biblioshiny programı içinde seçilen başlıklar daha önce yapılmış araştırmalarda kullanılan başlıklara ve alandaki dinamik süreci gösterecek verilerin bulunduğu bölümlere göre gerçekleştirilmiştir (13,14,18).

BULGULAR

Main Information (Genel Bilgiler)

Dahil edilme kriterlerine uygun olduğu belirlenen 197 araştırma makalesi (Article) genel bilgilerine göre 2014-2024 yılları arasında yapılan 197 çalışmanın toplam 98 farklı kaynaktan yayınlandığı, konuyla ilgili yapılan çalışmaların yıllık büyüme oranının %4,49, çalışma başına ortalama atıf sayısının 14.37 olduğu, 1336 farklı yazarın yer aldığı ve tek yazarlık üç tane doküman yazarı olduğu, uluslararası ortak yazarlık oranının % 23,35 olup belge başına ortak yazarlığın 7.89 olduğu, belgelerde toplam 5686 kaynak kullanıldığı ve yazarların toplam 521 adet anahtar kelime kullanmış olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 1).

Tablo 1. Veriler hakkında ana bilgiler

Tanım	Sonuç
Zaman aralığı	2014-2024
Kaynaklar (Dergiler, Kitaplar vb.)	98
Belgeler	197
Yıllık Büyüme Oranı	-4.49
Belge Ortalama Yaşı	4.84
Belge Başına Ortalama Atıf Sayısı	14.37
Referanslar	5686
Anahtar Kelimeler	523
Yazarların Anahtar Kelimeleri	521
Yazarlar	1336
Tek Yazarlık Belge Sayısı	3
Belge Başına Ortak Yazarlar	7.89
Uluslararası ortak yazarlıklar %	23.35

Çalışmaların Yıllara Göre Dağılımı (Annual Scientific Production)

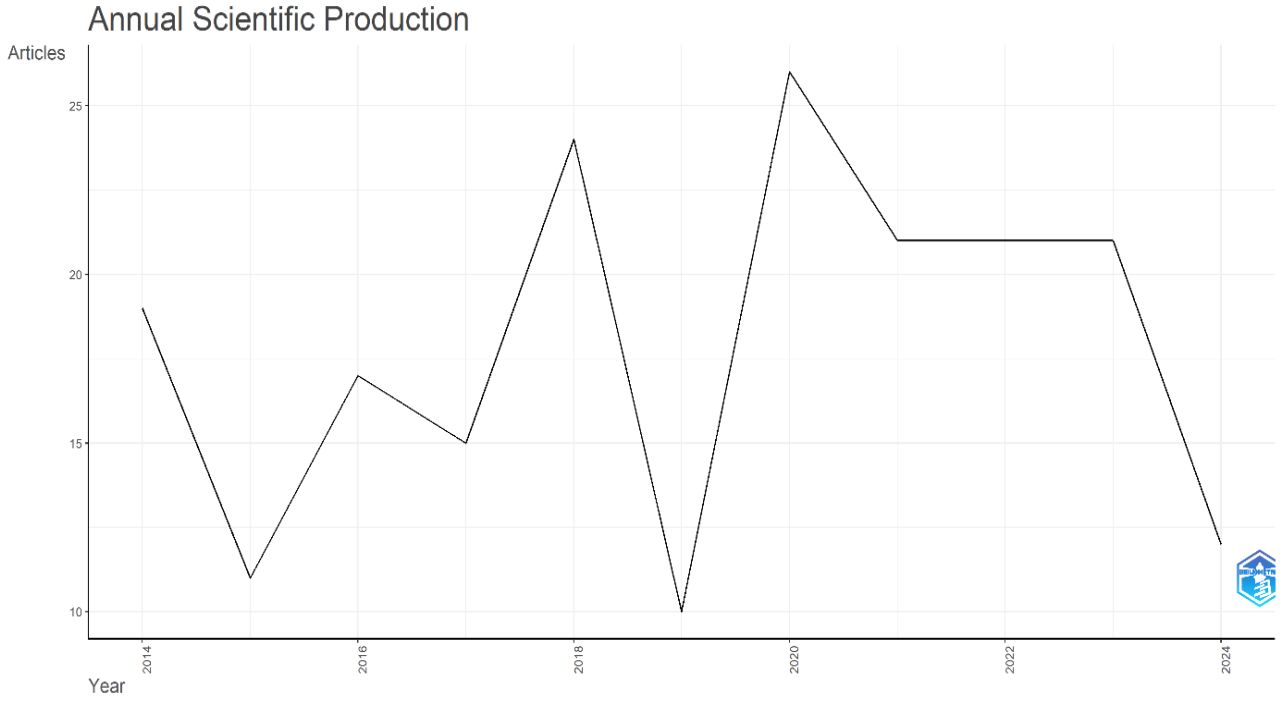
Şekil 1'de konuyla ilgili çalışmaların yıllık bilimsel üretim grafiğine göre 10 yıl içerisinde farklı seviyelerde artmış ve azalmış olduğu görülmektedir. En çok çalışma yapılan yılın n=26 doküman ile 2020 yılı olduğu, en az çalışma yapılan yıl ise n=10 doküman ile 2019 yılı olduğu belirlenmiştir. 2021, 2022 ve 2023 yıllarında sabit olarak seyretmiş ve n=21 adet çalışma yapılmıştır. 2024 yılı içerisinde yapılan çalışma sayısının henüz 12 olduğu ve grafikteki eğriye bakıldığında çalışma sayısında düşüş olduğu belirlenmiştir.

En İlgili Kaynaklar (Most Revelant Sources)

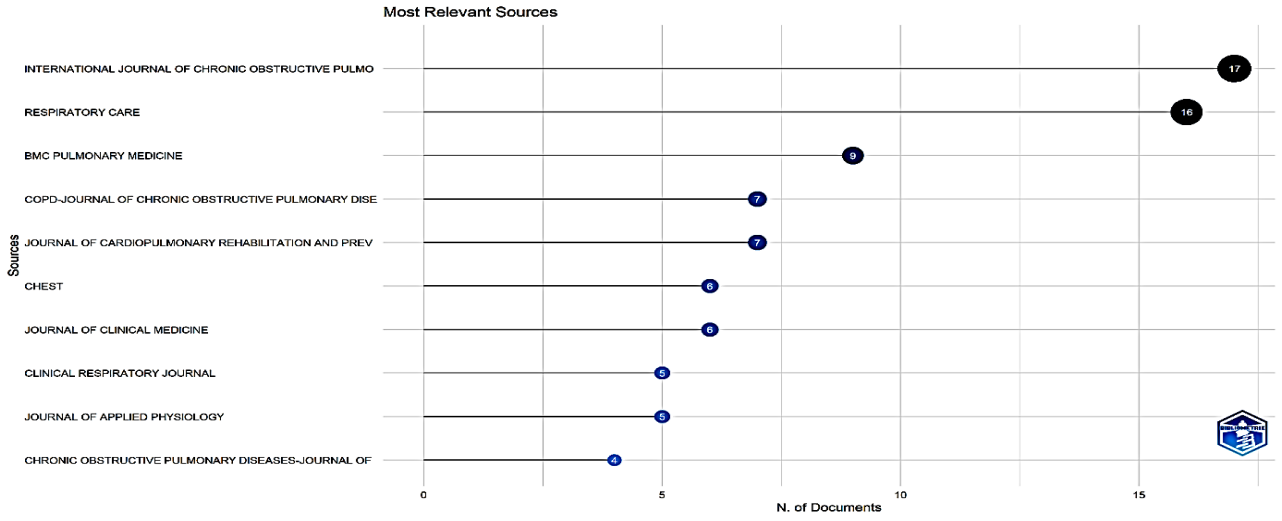
Şekil 2'de araştırma konusu ile ilgili "Pulmonary Disease", "Chronic obstructive", "COPD", "Obstructive Pulmonary Disease", "Dyspnea", "Fatigue" anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan arama sonucunda yapılan çalışmalardan en ilgili olanların yayınlanmış olduğu dergilere bakıldığında n=17 doküman ile International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease dergisi olduğu, bu dergiyi takiben n=16 doküman sayısı ile Respiratory Care isimli dergilerin konuyla ilgili yapılan çalışmalarda öncü olduğu görülmüştür. BMC Pulmonary Medicine dergisinde n=9, COPD-Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease ve Journal Of Cardiopulmonary Rehabilitation And Prevention dergilerinde n=7, Chest ve Journal Of Clinical Medicine dergilerinde n=6, Clinical Respiratory Journal ve Journal Of Applied Physiology dergilerinde n=5, Chronic Obstructive Pulmonary Diseases-Journal Of The Copd Foundation isimli dergide konuyla ilgili ise n=4 çalışma yayınlandığı tespit edilmiştir.

En Çok Atıf Alan Kaynaklar (Most Local Cited Sources)

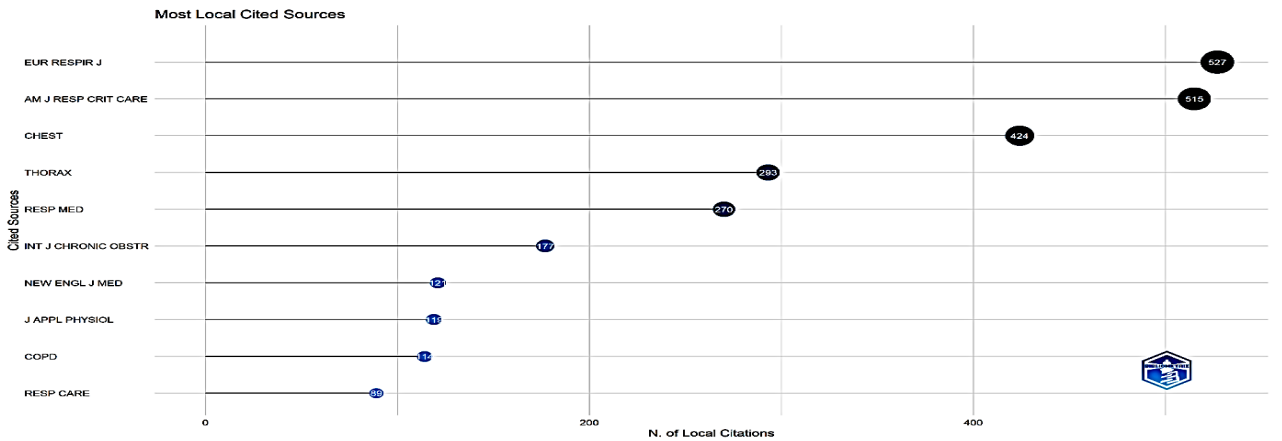
Şekil 3'te WoS veri tabanından elde edilen veri setinde yer alan kaynaklara göre konuyla ilgili en fazla atıf alan çalışmaların bulunduğu ilk on dergi arasında n=527 atıf sayısı ile Eur Respir J dergisinin en çok atıf alan dergi olduğu, Am J Resp Crit Care dergisinin n=515, Chest isimli derginin n=424, sırasıyla Thorax n=293, Resp Med n=270 ve en çok yayın yapılan 10 dergi arasında konuyla ilgili en az atıf alan çalışma bulunduran derginin ise n=89 ile Resp Care dergisi olduğu görülmektedir.



Şekil 1. Çalışmaların yıllara göre dağılımı



Şekil 2. En ilgili kaynaklar

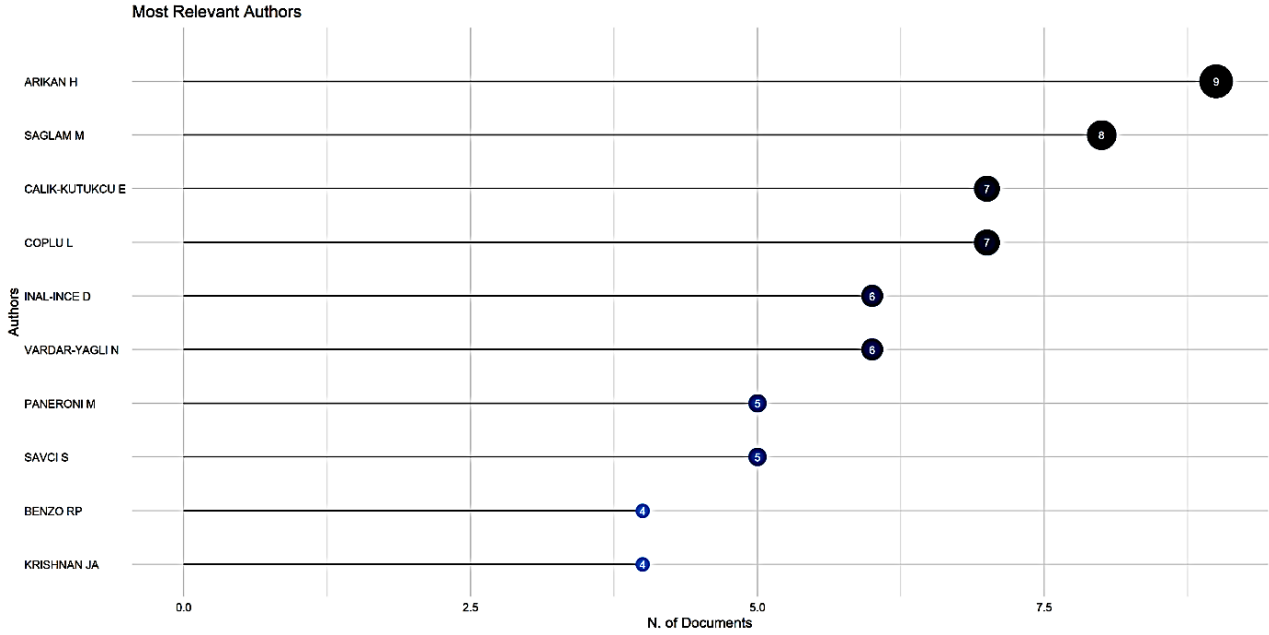


Şekil 3. En çok atf alan kaynaklar

En Fazla Yayın Yapan Yazarlar (Most Revelant Authors)

Şekil 4'te konuyla ilgili en fazla yayın yapan 10 yazar sıralandığında n=9 çalışma ile Arıkan H en fazla çalışma yapan yazar olup, n=8 çalışma ile Sağlam M, n=7 çalışma

ile Kütükçü E ve Çöplü L, n=6 çalışma sayısı ile İnce D ve Yağlı N, n=5 çalışma ile Paneroni M ve Savcı S, n=4 Benzo R ve Krishnan J olarak sıralandığı belirlenmiştir (19-22).

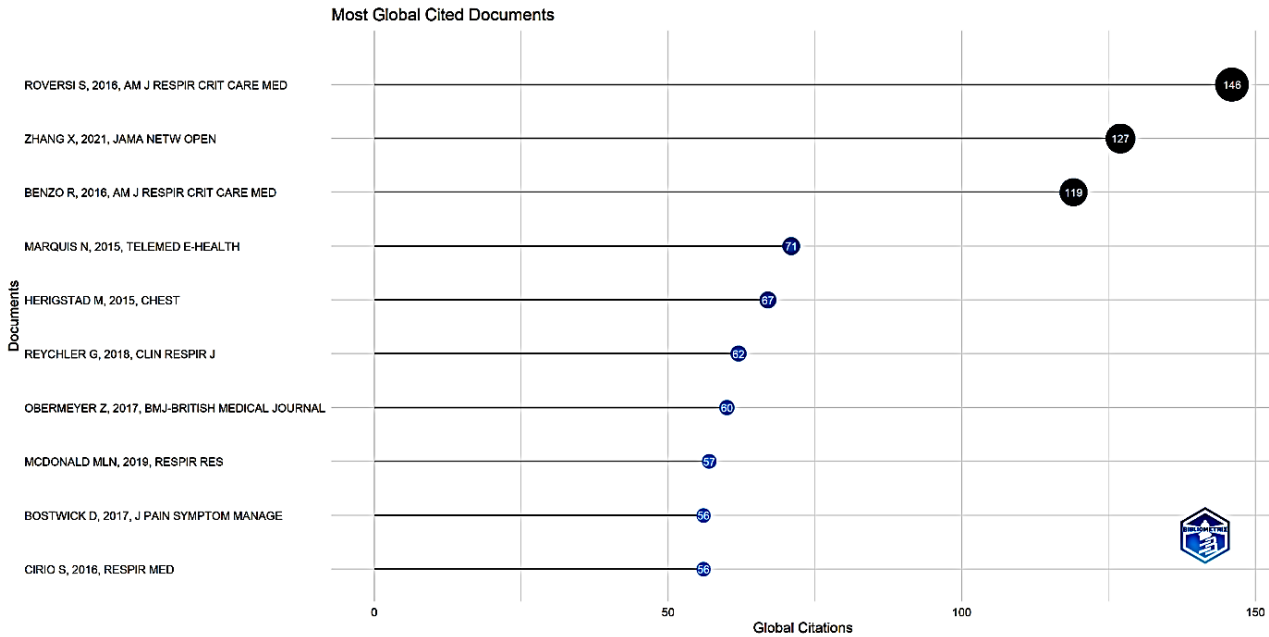


Şekil 4. En fazla yayın yapan yazarlar

Küresel Olarak En Fazla Atıf Alan Çalışmalar (Most Global Cited Documents)

Şekil 5'de küresel boyutta en fazla atıf alan 10 çalışma incelendiğinde 146 atıf sayısı ile en fazla atıf alan çalışmanın 2016 yılında Am J Respir Crit Care Med dergisinde Roversi S tarafından yayınlanmış olan "Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care" isimli

çalışma olduğu belirlenmiştir. 127 atıf sayısı ile Jama Netw Open dergisinde 2021 yılında Zhang X tarafından yayınlanan çalışma ise ikinci en fazla atıf alan çalışmadır. Bunun yanı sıra Benzo R tarafından 2016 yılında Am J Respir Crit Care Med dergisinde yayınlanan çalışma ise 119 atıfıla üçüncü sırada yer almaktadır ve en çok atıf alan Roversi S tarafından aynı yıl içerisinde, aynı dergide yayın yaptığı da fark edilmektedir (23-25).

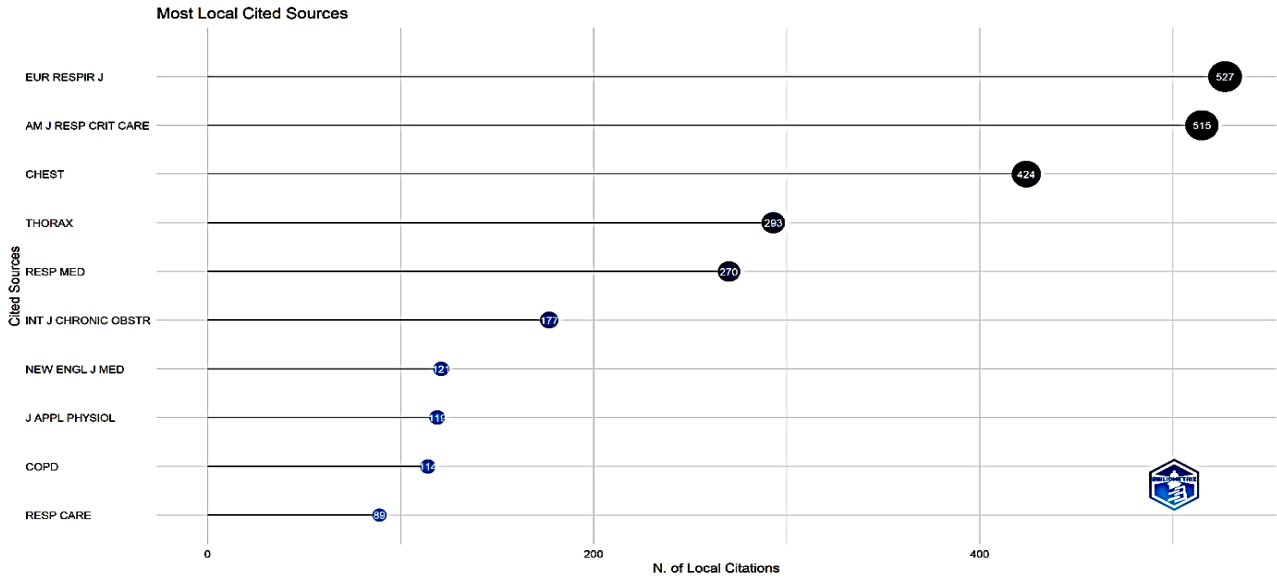


Şekil 5. Küresel olarak en fazla atıf alan çalışmalar

Veri seti içerisinde en fazla atıf alan çalışmalar (Most Local Cited Documents)

Şekil 6'da "Pulmonary Disease", "Chronic obstructive", "COPD", "Obstructive Pulmonary Disease", "Dyspnea", "Fatigue" anahtar kelimeleri ile yapılan tarama sonucu WOS veri tabanından elde edilen veriler içerisinde en fazla atıf alan yazarların çalışmalarını yayınladığı dergiler incelendiğinde Stridsman C isimli yazarın 2014 yılında Scand J Caring Sci dergisindeki çalışması ve Al-Shair K isimli yazarın 2016 yılında Lung isimli dergide

yayınlanmış olan çalışması üç atıf olarak en çok atıf alan iki çalışma arasında yer almaktadır. Bunun yanı sıra sırasıyla Bmc Pulm Med, Clin Respir J, Heart Lung dergilerinde konuyla ilgili yayın yapan Aiello M, Kütükçü E, Reyhler G ve Lee J yazarları iki atıf almıştır. İlk on çalışma arasında bir atıf olarak yer alan yazarlar, Kütükçü E, Marquis N, Maatman R, Yılmaz Ck ve yayın yapılan dergiler ise sırasıyla Bmc Pulm Med, Telemed E-Health, Respiriology ve Holist Nurs Pract dergileridir.

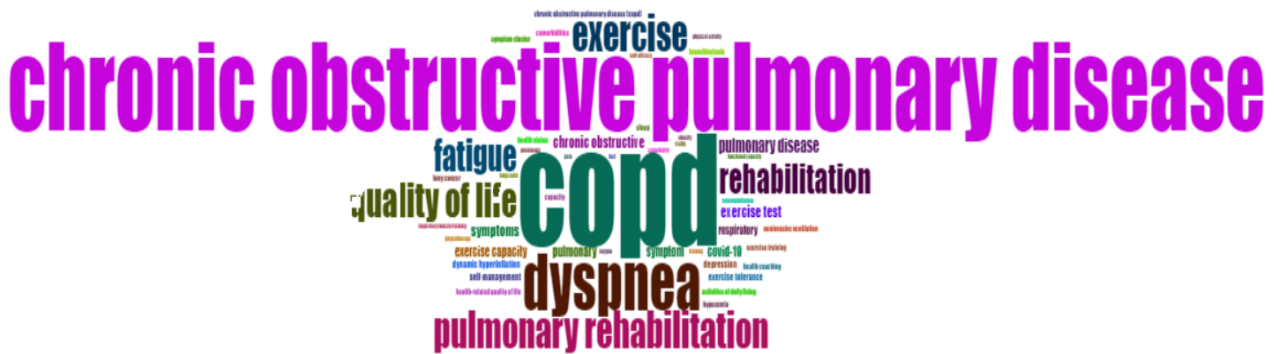


Şekil 6. Veri seti içerisinde en fazla atıf alan çalışmalar

Kelime Bulutu (WordCloud)

Yazarların en sık kullandığı 50 anahtar kelime Author's Keywords olarak filtrelenerek tarandığında en çok "COPD" anahtar kelimesinin (n=70), sonrasında ise Chronic Obstructive Pulmonary Disease kelimesinin (n=55), bu iki sık kullanılan anahtar kelimeleri sırasıyla takip eden diğer kelimelerin ise

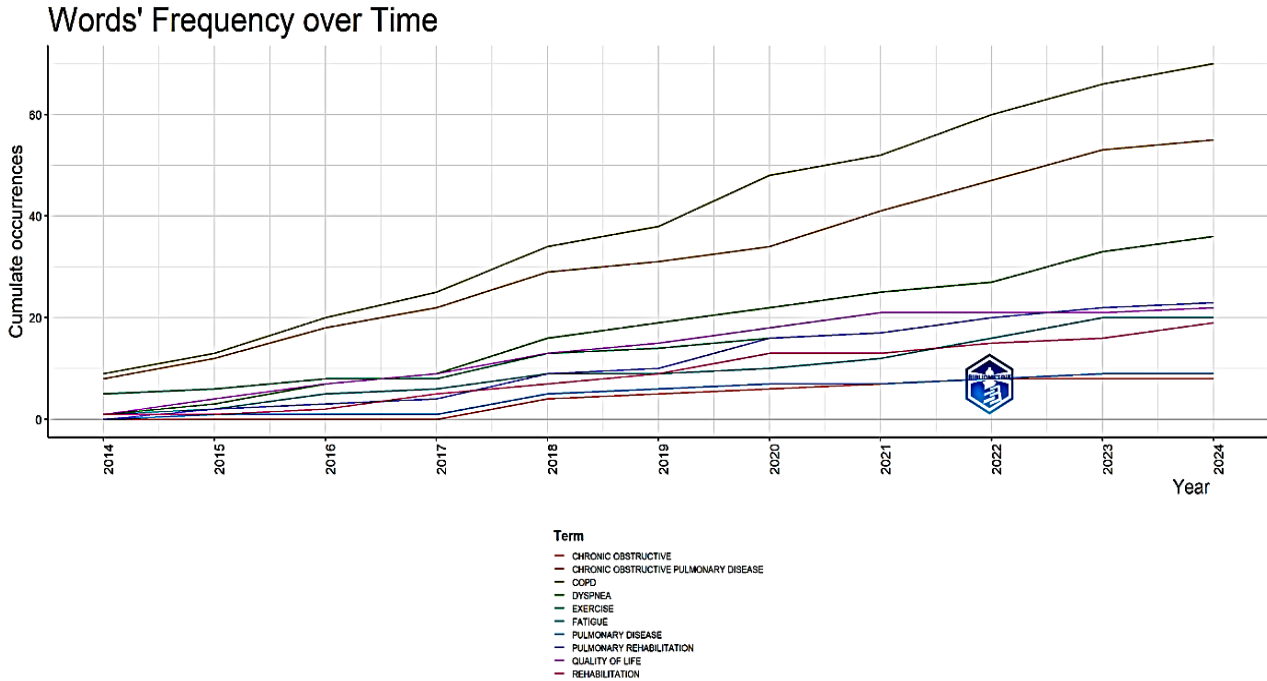
"Dyspnea" (n=36), "Exercise" (n=36), "Pulmonary Rehabilitation" (n=23), "Quality of Life" (n=22), "Fatigue" kelimesinin ise (n=20) kere kullanıldığı sonucuna ulaşılmıştır. Bunlarla birlikte "Rehabilitation", "Pulmonary Disease" ve "Chronic Obstructive" kelimelerinin ise yazarlar tarafından sık kullanılan 10 kelime arasında olduğu belirlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Kelime bulutu

Sözcüklerin yıllar içerisinde kullanılma sıklığındaki değişim (Words Frequency over time)

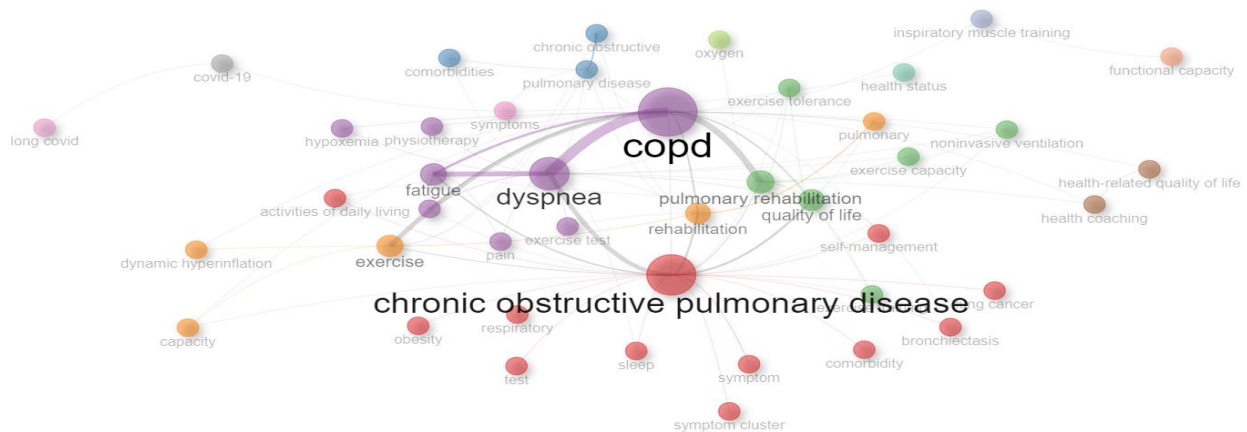
Şekil 8'de sözcüklerin yıllar içerisinde kullanılma sıklığındaki değişim incelendiğine ise "CODP", "Obstructive Pulmonary Disease" ve "Dyspnea" anahtar kelimelerinin 2014 yılından 2024 yılları arasında kullanımının sürekli olarak artmış olduğu görülmektedir. "Fatigue" anahtar kelimesinin kullanımının ise son 10 yıl içerisinde artmış olduğu fakat diğer anahtar kelimeler arasında en az kullanılan ve artış oranı en az olan kavram olduğu anlaşılmaktadır. Bu anahtar kelimelerin yanı sıra kullanımı sık olan diğer kelimeler ise "Exercise", "Pulmonary Rehabilitation", "Quality Of Life", "Rehabilitation" ve "Chronic Obstructive" kelimeleridir.



Şekil 8. Sözcüklerin yıllar içerisinde kullanılma sıklığındaki değişim

Anahtar sözcüklerin birlikte kullanılma durumları (Co-occurrence Network)

Şekil 9'da yazarların kullandığı anahtar kelimelerin birbirleriyle etkileşimi ağ görünümü şeklinde incelenmiştir. Author's Keywords şeklinde yapılan filtreleme sonucunda en fazla kümelenmenin olduğu ve sıklıkla birlikte kullanılan sözcüklerin "COPD", "Chronic Obstructive Pulmonary Disease", "Dyspnea", "Fatigue" ve "Pulmonary Rehabilitation" kelimeleri olduğu gözlenmiştir. "COPD" anahtar kelimesi ile en çok "Dyspnea" ve "Fatigue" kelimesinin kullanıldığı bu kelimelerin yanı sıra depression, pain, exersice test, Pulmonary rehabilitation kelimelerinin kullanıldığı görülmektedir. Chronic obstructive Pulmonary disease kelimesinin ise geniş bir ağ görünümü ortaya çıkardığı görülmektedir. Bu ağ görünümü içerisindeki kümede Chronic Obstructive Pulmonary Disease kelimesi ile sıklıkla kullanılan diğer kelimeler symptom, lung cancer, obesity, respiratory, sleep, test, comorbidity, bronchiectasis, self- management olduğu görülmektedir.

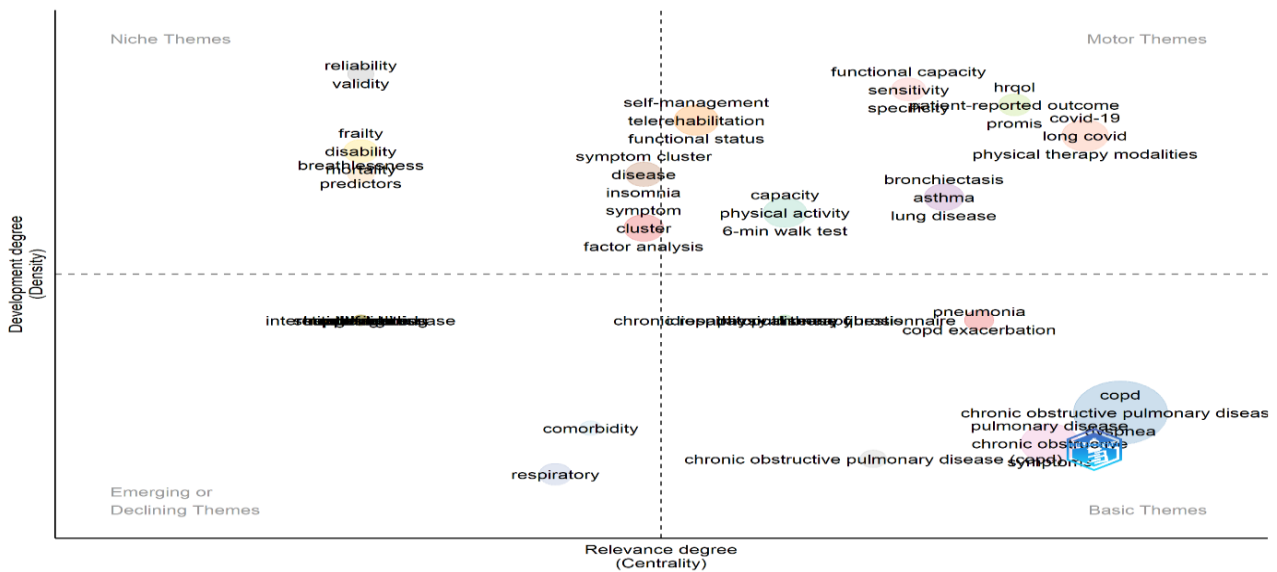


Şekil 9. Anahtar sözcüklerin birlikte kullanılma durumları

Tematik Harita (Thematic Map)

Şekil 10'da "Pulmonary Disease", "Chronic obstructive", "COPD", "Obstructive Pulmonary Disease", "Dyspnea", "Fatigue" anahtar kelimeleri ile yapılan filtreleme sonucunda yazarların bu anahtar kelimeleri kullanım durumuna göre tematik harita incelendiğinde haritanın sağ üst bölümünde yer alan kısımda konu ile ilgili trend olan kavramların fonksiyonel kapasite, astım, akciğer hastalığı, bronşektazi 6 dk yürüme testi, hassasiyet, yaşam kalitesi, uzamış covid, hasta tarafından bildirilen sonuç kavramlarının öne çıktığı görüldü. Sol üst kadranda bulunan niş temalar konu ile ilgili henüz çok fazla çalışılmamış kavramlar olmakla birlikte dispne ile aynı anlama gelen breathlessness (nefes darlığı), zayıflık, engellilik, ölüm oranı kavramları tematik harita da niş

temalar bölümünde yer almıştır. Merkezi çizgiye yakın olan kavramların semptom, hastalık, öz yönetim, telerehabilitasyon ve semptomatik durum olduğu belirlenmiştir. Sol alt kısımda yer alan kavramlar konu ile ilgili henüz çok yeni olup ilerisi için gelişme potansiyeli olan veya eskisi gibi sık kullanılmayıp yok olma potansiyeli olan kavramlardır. Bu kısımda eşlik eden hastalık, solunum ve interstisyel akciğer hastalığı kavramları öne çıkmış durumdadır. Sağ alt kadranda görülen kavramlar ise konuyla ilgili daima önemli olan ve yoğun olarak kullanımı mevcut olan koah, koah alevlenmesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, dispne, egzersiz, pulmoner rehabilitasyon, yorgunluk, akciğer hastalığı, sigara kullanımı gibi kelimeler bulunmaktadır (26,27).

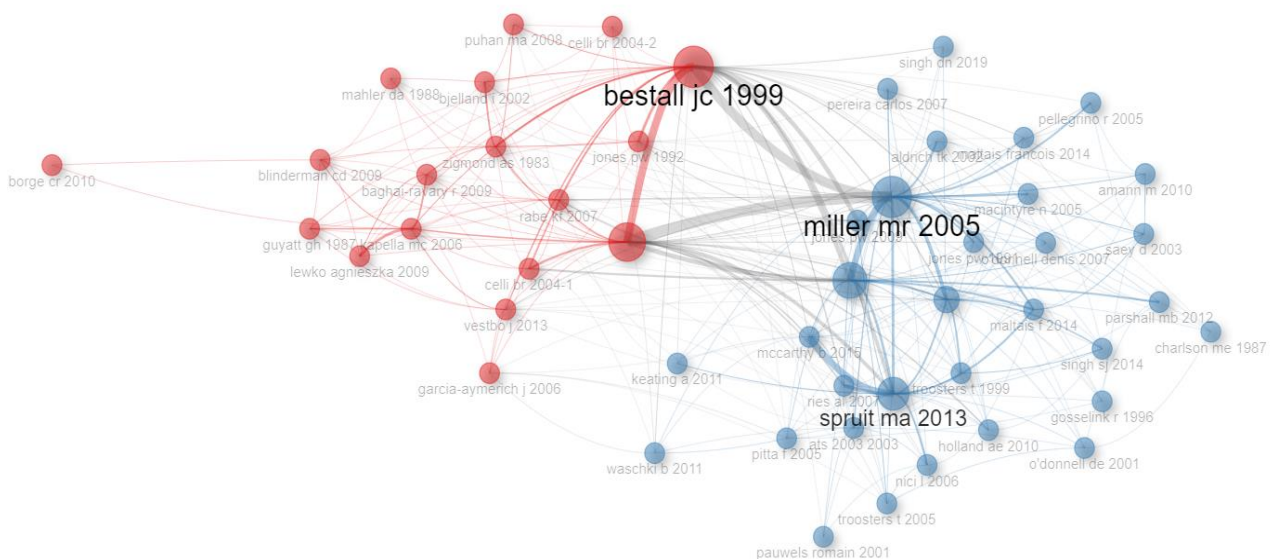


Şekil 10. Tematik harita

Birlikte atıf alan çalışmalar (Co- citation Network)

Şekil 11’de birlikte atf alan çalışmalar değerlendirildiğinde iki grup halinde kümелendiği gözlenmiştir. Grupların kendi içerisinde atf ağının yoğun

olduğu aynı zamanda iki küme arasında atıf verme oranının da küresel anlamda yüksek olduğu görülmektedir.

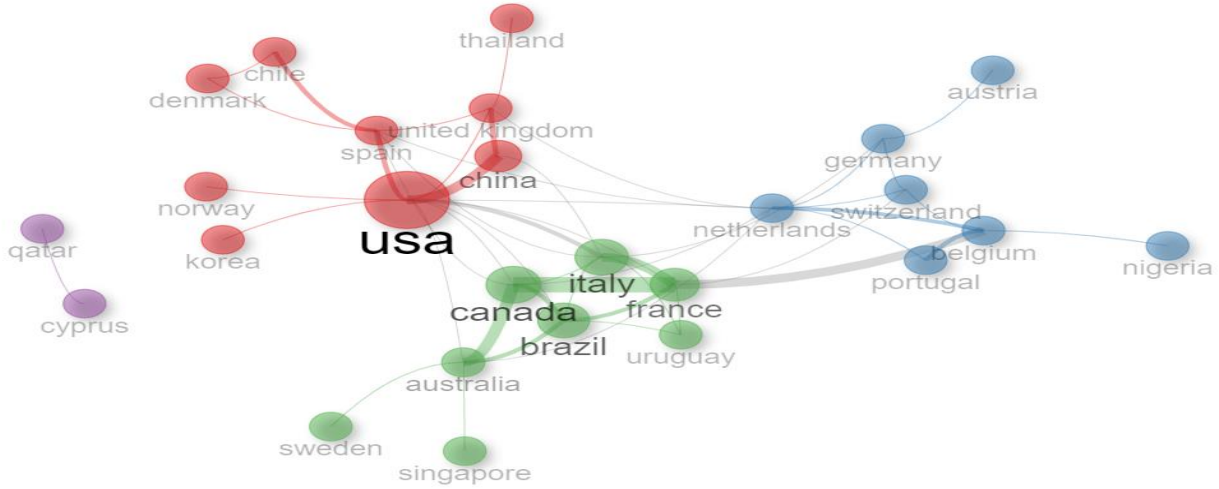


Şekil 11. Birlikte atıf alan çalışmalar

İş Birliği Ağı (Collaboration Network)

Ülkeler arası iş birliği ağ görünümü şeklinde incelenmiştir. Bu görünüme göre ilk sırada yer alan ülke Amerika olmakla birlikte Çin, İtalya, Brezilya, Kanada,

Fransa ülkeleri de iş birliği ağında yer almaktadır. Türkiye'nin ise bu ağ görünümünün içerisinde yer almaması kavramların kullanımı ile ilgili dikkat çekici ve önemli bir durumdur.



Şekil 12. İş birliği ağı

TARTIŞMA

Bu çalışmada WOS veri tabanında yayınlanmış olan KOAH hastalarında görülen dispne ve yorgunluk semptomları ile ilgili olarak yapılmış olan çalışmalar incelenerek, konuyla ilgili literatür özet bilgisi sunulmuştur. 197 araştırma makalesinin bibliyometri analiz yöntemiyle incelendiği çalışmamızda yıllık büyüme oranının % -4,49 ile konuyla ilgili yapılan araştırmalarda genel anlamda bir düşüş olduğu fark edilmiştir. Bunun yanında en fazla çalışma yapılan yıl 2020 (n=26) olmuştur. Bunun sebebinin Covid 19 pandemisi ile birlikte mevcut KOAH hastalarında görülen ataklar veya artmış semptom yükü ile ilgili olduğu düşünülmektedir (28-30).

Konuyla ilgili yayın yapılan dergiler incelendiğinde n=17 döküman ile International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease dergisinin en fazla yayın yapılan dergi olduğu, elde edilen veri setindeki kaynaklar arasında konuyla ilgili en fazla atıf alan çalışmaların bulunduğu derginin n=527 atıf sayısı ile Eur Respir J dergisi olduğu görülmüştür. Taranan kavramlarla ilgili yayın yapılan ilk 10 dergi arasında herhangi bir hemşirelik dergisi bulunmamakla birlikte veri seti incelendiğinde çalışma yapılan hemşirelik dergilerinin; International Journal of Nursing Practice, West J Nurs Res, Holistic Nursing Practice, Journal of Nursing Scholarship, Clinical Journal of Oncology Nursing dergileri olduğu belirlenmiştir. Bu durumun konuyla ilgili hemşirelik dergilerinde görünürlüğü arttırmak ve literatüre hemşirelik alanında konuyla ilgili bakış açısı sunmak için önemli olduğu düşünülmektedir.

En fazla yayın yapan on yazar arasında ilk altı sırada Türk yazarlar bulunduğu belirlenmiştir (31). Ancak küresel anlamda en fazla atıf alan çalışmalara bakıldığında Türkiye'den herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Tüm bu göstergeler ülkeler arası iş birliği ağ görünümünde Türkiye'nin yer almamasıyla örtüşmektedir. Dolayısıyla ülkemizde konuyla ilgili yapılan çalışmaların az olduğu ve global anlamda etkileşimin sınırlı olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimelerin analizinde yazarlar tarafından en sık tercih edilen kavramların (n=70) KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (n=55) olduğu belirlenmiştir. Dispne anahtar kelimesi üçüncü sırada tercih edilirken, yorgunluk kavramının sık kullanılan 50 anahtar kelime arasında yedinci sırada tercih edilmiş olduğu fark edilmiştir. Dispne ve yorgunluk semptomlarının kullanımı karşılaştırıldığında daha az kullanılmış olmasının nedeni olarak yorgunluğun KOAH dahil olmak üzere birçok kronik hastalıkta sıkıntı verici ve devam eden semptom olmasına rağmen, hastalar tarafından subjektif olarak ifade edilmesine bağlı olarak klinik uygulama ve araştırmalarda ihmal ediliyor olmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (32).

Sözcüklerin 2014-2024 yılları içerisindeki kullanım sıklığındaki değişime bakıldığında ise KOAH ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı kelimelerin her yıl en çok kullanılan kelimeler olduğu, dispne anahtar kelimesinin ise 2017 yılından itibaren her yıl üçüncü en sık kullanılan kelime olduğu görülmektedir. Yorgunluk kavramının kullanımı ise son on yılda arttığı söylenebilir ancak en az kullanılan ve kullanımındaki artış oranının en az olduğu kavram olduğu da dikkat çekmektedir.

KOAH ile henüz çok fazla çalışılmayan kavramların sakatlık ve zayıflık kavramları olduğu belirlendi. Bu kavramlar literatürde daha fazla çalışılması gereken kavramlardır (27,33). Aynı zamanda konu ile ilgili henüz yeni ve gelişme potansiyeli olan fakat az çalışan kavramlar olduğu belirlendi. Bu kavramlardan birinin interstisyel akciğer hastalığı olduğu görüldü. Akciğer hastalıkları arasında nadir görülen ve yönetimi zor olan hastalık olması nedeniyle çalışmaların artması ve semptom yönetimine vurgu yapılması gerekmektedir (34).

Dispne ve yorgunluk semptomlarının KOAH hastalarında fonksiyonel kısıtlılığa yol açtığı bilinmektedir. Hastalıkla birlikte yaşanan bu semptomların sağlık profesyonelleri tarafından multidisipliner olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hemşireler KOAH

hastalarının yaşamış olduğu dispne ve yorgunluk semptomlarını yakından gözlemlemektedir. Hemşirelik sürecini planlayan ve uygun girişimleri belirleyen hemşireler, dispne ve yorgunluğun hasta üzerindeki etkisini çok yönlü olarak değerlendirmektedir (35,36). Yorgunluk, Kuzey Amerika Hemşirelik Tanı Derneği (NANDA) (North American nursing Diagnossis Association) tarafından hemşirelik tanısı olarak kabul edilmiştir (37). Yorgunluk kavramının hemşirelik disiplini tarafından tanı olarak kabul edilmiş olması, bakımın planlanması ve sürecin etkin yönetimi için önemli olduğu düşünülmektedir. Literatürde yorgunluk kavramının hemşirelik tanısı olarak kullanım sıklığı %42,54'tür. Bu semptomun hemşirelik bakış açısıyla detaylı olarak değerlendirilmesi sağlık bakımının maliyetini azaltacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda erken teşhis edilen yorgunluk, yapılması gereken müdahalelerin başlatılmasını da kolaylaştırmaktadır (38). Yorgunluğun akciğer fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olup olmadığı ve ne ölçüde ilişkili olduğu hala belirsizliğini korumaktadır bu sebeple KOAH tanılı hastalara verilecek hemşirelik bakımında yorgunluğun yönetimi için etkili müdahalelerin geliştirilmesi gerektiği ve çalışmaların bu anlamda artması gerektiği düşünülmektedir (39). Semptom yönetiminde etkili olduğu bilinen müdahalelerden biri de pulmoner rehabilitasyon programlarıdır. Hemşireler KOAH hastaları için pulmoner rehabilitasyon programı kapsamında dispne ve yorgunluk semptomlarının etkili yönetimini sağlayabilmektedir. Bu doğrultuda solunum egzersizleri eğitimi (büyük dudak ve diyafragmatik solunum), güçlendirme egzersizlerini içeren müdahale çalışmalarının artması gerekmektedir (40).

Ülkeler arası iş birliklerinde ilk sırada Amerika gelmektedir. Amerika'nın konuyla ilgili bağlantılarının çoğu ülkeyle yoğun olduğu görülmektedir. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü, Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Dünya Sağlık Örgütü iş birliğiyle hazırlanmıştır (2). Her yıl güncellenen rapor, günümüzde de KOAH hastalığı ve yönetimi için kullanılmaktadır. Buna bağlı olarak konuyla ilgili küresel anlamda en fazla iş birliği yapan ülkenin Amerika olduğu belirlenmiştir.

SONUÇ

Bu çalışmada KOAH hastalarında görülen dispne ve yorgunluk semptomlarıyla ilgili yapılan araştırma makaleleri bibliyometrik analiz yöntemiyle incelenmiştir. Bilgiler genel bilgiler yıllık yayın üretim oranı, en fazla atıf alan kaynaklar, kelime bulutu, kelimelerin yıllar içerisinde kullanma sıklığındaki değişim, tematik harita, birlikte atıf alan çalışmalar ve iş birliği ağı başlıkları altında ele alınmıştır. Veriler WoS veri tabanından elde edilmiştir ve Biblioshiny programında analiz edilmiştir (13). Oluşturulan veri seti 2014-2024 yıl aralığındaki çalışmaları kapsamaktadır. Çalışmanın bulguları, KOAH ile ilgili bilimsel araştırmaların genel eğilimleri ve alanın önde gelen temaları hakkında kapsamlı bir bilgi sunmaktadır. Ancak, yıllık büyüme oranındaki düşüş ve belirli ülkelerin iş birliği ağlarındaki eksikliği, bu alanda yapılacak çalışmaların daha fazla uluslararası iş birliği ve yenilikçi yaklaşımlar gerektirdiğini göstermektedir.

Özellikle niş temalara odaklanarak, henüz yeterince ele alınmamış konular üzerine yeni araştırmalar yapılması önemlidir. Konuların hemşirelik bakış açısıyla ve hemşirelik dergilerinde daha fazla çalışılması gerektiği belirlenmiştir. Bu bağlamda, uluslararası ortaklıkların artırılması ve disiplinler arası yaklaşımların benimsenmesi, KOAH araştırmalarını daha ileri taşıyabilir.

Araştırma verilerinin sadece Web of Science Core Collection veri tabanı kullanılarak elde edilmiş olması ve sadece araştırma makalelerinin analize dahil edilmesi çalışmamızın sınırlılıklarıdır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: M.B., Ö.A.A.; Tasarım: M.B., Ö.A.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme: M.B., Ö.A.A.; Analiz ve/veya Yorum: M.B., Ö.A.A.; Literatür Taraması: M.B., Ö.A.A.; Makale Yazımı: M.B., Ö.A.A.; Eleştirel İnceleme: F M.B., Ö.A.A..

KAYNAKLAR

1. Mehmet E, Ayşe Baha P, Gürgün A, Özgen A, Elif A, Demet Ş, et al. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu'nun GOLD 2023 Güncellemesine Bakışı. Ankara: Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi; 2023 [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://toraks.org.tr/site/community/library/qOjZys4JNVXWACgF>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD Report. 2024 [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
3. World Health Organisation (WHO). The top 10 causes of death. 2024 [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. Jin L, An W, Li Z, Jiang L, Chen C. Pulmonary rehabilitation training for improving pulmonary function and exercise tolerance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Transl Res. 2021;13(7):8330.
5. Tülüce D, Kutlutürkan S, Çetin N, Köktürk N. Hasta koçluğunun kronik obstrüktif akciğer hastalığı (koah) ile izlenen hastaların dispne, öksürük ve balgam semptomları üzerine etkisi. Gümüşhane Üniv Sağlık Bil Derg. 2016;5(2):32-41.
6. Kütmeç Yılmaz C. Hastanede yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde dispne şiddeti ve genel konfor düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Dokuz Eylül Üniv Hemşirelik Fak Elektronik Derg. 2020;13(4):222-30.
7. Meek PM, Schwartzstein RM, Adams L, Altose MD, Breslin EH, Carrieri-Kohlman V, et al. Dyspnea. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):321-40.
8. Akin S, Temiz G. Akciğer hastalıklarında semptom yönetimi. Sağlık Toplum. 2021;31(2):21-31.
9. O'Donnel D, Milne K, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD. New mechanistic insights and management implications. Adv Ther. 2020;37(1):41-60.
10. Antoniu SA, Ungureanu D. Measuring fatigue as a symptom in COPD. From descriptors and

- questionnaires to the importance of the problem. *Chron Respir Dis*. 2015;12(3):179-88.
11. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Int J Nurs Stud*. 2000;37(2):127-33.
 12. Saza S, Çevik K. KOAH tanısı almış hastalara uygulanan progresif gevşeme egzersizlerinin yorgunluk ve yaşam kalitesine etkisi. *Cukurova Med J*. 2020;45(2):662-71.
 13. Aria M, Cuccurullo C. Bibliometrix: an R-tool for comprehensive science mapping analysis. *J Informetr*. 2017;11(4):959-75.
 14. Aykut Z, Yavuz Van Giersbergen M. Alarm yorgunluğu konusunda yapılan araştırmaların bibliyometrik analizi: Web of Science örneği. *Yoğun Bakım Hemşireliği Derg*. 2022;26(3):111-8.
 15. Kurum MF, Kandil Göker İE. Çalışma sermayesi ile firma karlılığı arasındaki ilişkinin bibliyometrik analizi. *Malatya Turgut Özal Üniv İşlet Yönet Bilim Derg*. 2021;2(2):248-64.
 16. Turan Kavradım S, Canlı Özer Z. Hemşirelik alanındaki kalp yetersizliği araştırmalarının bibliyometrik analizi. *Türkiye Klin J Nurs Sci*. 2022;14(4):1174-86.
 17. Zuhur Ş, Özpancar N. Türkiye’de kronik hastalık yönetiminde hemşirelik modellerinin kullanımı: sistematik derleme. *Hemşirelik Araşt Geliş Derg*. 2017;19(2):57-74.
 18. Azizoğlu F, Terzi B. Evde bakım, diyabet ve hemşirelik ilişkisi üzerine yayınlanan makalelerin bibliyometrik değerlendirmesi: 1991-2023 dönemi. *Turkish J Diabetes Nurs*. 2023;3(1):7-13.
 19. Vardar-Yagli N, Calik-Kutukcu E, Saglam M, Inal-Ince D, Arikan H, Coplu L. The relationship between fear of movement, pain and fatigue severity, dyspnea level and comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Disabil Rehabil*. 2019;41(18):2159-63.
 20. Paneroni M, Simonelli C, Laveneziana P, Gobbo M, Saleri M, Bianchi L, et al. The degree of arm elevation impacts the endurance and cardiopulmonary adaptations of COPD patients performing upper-limb exercise: a cross-over study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54(5):690-7.
 21. Benzo RP, Ridgeway J, Hoult JP, Novotny P, Thomas BE, Lam NM, et al. Feasibility of a health coaching and home-based rehabilitation intervention with remote monitoring for COPD. *Respir Care*. 2024;66(6):960-71.
 22. O’Toole J, Woo H, Putcha N, Cooper CB, Woodruff P, Kanner RE, et al. Comparative impact of depressive symptoms and FEV1% on chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(2):171-8.
 23. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases: an urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1319-36.
 24. Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B, et al. Symptoms and health outcomes among survivors of COVID-19 infection 1 year after discharge from hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):1-11.
 25. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, Tucker S, Hoult J, Neuenfeldt P, et al. Health coaching and chronic obstructive pulmonary disease rehospitalization: a randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):672-80.
 26. Bayraktar D, Felekoğlu E, Alpaydın AÖ, Özalevli S. Breathlessness beliefs and related factors in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorac Res Pract*. 2023;24(3):137-42.
 27. Cooper CB, Paine R, Curtis JL, Kanner RE, Martinez CH, Meldrum CA, et al. Novel respiratory disability score predicts COPD exacerbations and mortality in the spiromics cohort. *Int J COPD*. 2020;15:1887-98.
 28. Özdemir N, Enç N. The effect of fear of COVID-19 on activities of daily living, symptom control and death anxiety level in chronic obstructive pulmonary patients: a cross-sectional study. *Türkiye Klin J Nurs Sci*. 2022;14(4):1155-65.
 29. Özdemir N, Alkan H. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında COVID-19’un günlük yaşam aktiviteleri ve hastalık semptomları üzerine etkisi. *Van Sağlık Bilim Derg*. 2023;16(3):220-7.
 30. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.
 31. Calik-Kutukcu E, Savci S, Saglam M, Vardar-Yagli N, Inal-Ince D, Arikan H, et al. A comparison of muscle strength and endurance, exercise capacity, fatigue perception and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1):1-10.
 32. Goërtz YM, Braamse AM, Spruit MA, Janssen DJ, Ebadi Z, Van Herck M, et al. Fatigue in patients with chronic disease: results from the population-based Lifelines Cohort Study. *Sci Rep*. 2021;11(1):209-77.
 33. Ohbayashi H, Ariga M, Ohta K, Kudo S, Furuta O, Yamamoto A. Effects of Ninjin’yoeito on patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbid frailty and sarcopenia: a preliminary open-label randomized controlled trial. *Int J COPD*. 2024;19:995-1010.
 34. Yüksel Yavuz M, Anar C. Ongoing symptoms, formation of interstitial lung disease and follow-up process in postCOVID-19. *J İzmir Chest Hosp*. 2021;35(2):53-65.
 35. Kütmeç Yılmaz C, Kapucu S. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında progresif gevşeme egzersizlerinin kullanımı: sistematik derleme. *Hacettepe Üniv Hemşirelik Fak Derg*. 2019;6(2):65-74.
 36. Ceyhan Y, Zorlu D, Ertürk A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki semptomlar ve çözüm yollarının incelenmesi. *Kırşehir Ahi Evran Üniv Sağlık Bilim Derg*. 2019;6(2):112-21.
 37. Turhal E, Koç Z. Koah tanısı alan bir bireyin NANDA’ya göre hemşirelik tanıları ve NIC girişimleri: olgu sunumu. *Sağlık Toplum*. 2021;31(3):294-304.
 38. de Macêdo BM, Dias Almeida AT, Carino ACC, da Conceição Dias Fernandes MI, de Sá Tinôco JD, Andriola IC, et al. Fatigue in patients with heart failure: a study of diagnostic accuracy fatigue in

- patients with heart failure. *Int J Nurs Knowl.* 2024;35:319-23.
39. Goërtz YM, Spruit MA, Van 't Hul AJ, Peters JB, Van Herck M, Nakken N, et al. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1-13.
40. Mendes LPS, Moraes KS, Hoffman M, Vieira DSR, Ribeiro-Samora GA, Lage SM, et al. Effects of diaphragmatic breathing with and without pursed-lips breathing in subjects with COPD. *Respir Care.* 2019;64(2):136-44.

Investigating the Relationship Between Nutritional Knowledge and Microbiota Awareness: A Cross-Sectional Study Among University Students

Negin ELMAS¹, Damla Zeynep BAYRAKTAR¹, Benay YILMAZ¹, Feyza CIMEN¹,
 Umut OZDEMIR¹, Umut TURKEL¹

ABSTRACT

Aim: This study aims to evaluate the relationship between nutritional knowledge and microbiota awareness among students at Istanbul Bilgi University.

Material and Methods: The sample of this cross-sectional study consists of 415 university students. The general characteristics of the participants were obtained through a questionnaire, while their nutritional knowledge and microbiota awareness were assessed using the Nutrition Knowledge Level Scale for Adults and the Microbiota Awareness Scale, respectively.

Results: The students had a mean age of 22.6±4.29 years, and a median BMI of 22.14 [5.13] kg/m². Median scores were 51 [11] for NKLSA-NK, 38 [9] for NKLSA-FP, and 69 [15] for microbiota awareness. There was a statistically significant positive correlation between nutritional knowledge and microbiota awareness ($r=0.658$; $p<0.001$). Age also showed a statistically significant positive correlation with nutritional knowledge, particularly with food preferences ($r=0.131$; $p<0.05$). Statistically significant negative correlations were found between BMI and both nutritional knowledge ($r=-0.192$) and microbiota awareness ($r=-0.191$), as well as between body weight and both variables ($r=-0.242$ and $r=-0.274$, respectively; $p<0.001$).

Conclusion: Our results show that the study population has fair nutritional knowledge in the NKLSA-NK and good nutritional knowledge in the NKLSA-FP sub-section, alongside a good level of microbiota awareness. The Education, lifestyle choices, and guidance are important for nutritional knowledge and microbiota awareness of the population. To our knowledge, this is the first study examining the relationship between nutritional knowledge level and microbiota awareness scores, and further studies are needed.

Keywords: Microbiota awareness; nutritional knowledge; university student.

Beslenme Bilgisi ile Mikrobiyota Farkındalığı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Üniversite Öğrencileri Arasında Kesitsel Bir Çalışma

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, İstanbul Bilgi Üniversitesi öğrencilerinde beslenme bilgisi ile mikrobiyota farkındalığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Bu kesitsel çalışmanın örneklemi 415 üniversite öğrencisinden oluşmaktadır. Katılımcıların demografik özellikleri anket yöntemiyle elde edilmiş; beslenme bilgi düzeyleri ile mikrobiyota farkındalıkları ise sırasıyla Yetişkinler İçin Beslenme Bilgi Düzeyi Ölçeği ve Mikrobiyota Farkındalık Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Öğrencilerin yaş ortalaması 22,6±4,29 yıl ve medyan beden kütle indeksi (BKİ) 22,14 [5,13] kg/m² olarak saptanmıştır. Temel beslenme ve beslenme sağlık bilgisi (NKLSA-NK) için medyan puan 51 [11] ve besin tercihi alt bölümü (NKLSA-FP) için 38 [9] olarak bulunmuştur. Mikrobiyota farkındalık puanının medyanı ise 69 [15] olarak belirlenmiştir. Beslenme bilgisinin alt boyutları ile mikrobiyota farkındalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,658$; $0,259$; $p<0,001$). Ek olarak, yaş ile beslenme bilgisi arasında, özellikle de besin tercihi alt boyutunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon mevcuttur ($r=0,131$; $p<0,05$). Ayrıca, BKİ ile beslenme bilgi düzeyi ve mikrobiyota farkındalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir korelasyon (sırasıyla $r=-0,192$; $r=-0,191$; $p<0,001$) ve vücut ağırlığı ile beslenme bilgi düzeyi ve mikrobiyota farkındalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir korelasyon olduğu (sırasıyla $r=-0,242$; $r=-0,274$; $p<0,001$).

1 Istanbul Bilgi University, Faculty of Health Science, Division of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Negin ELMAS, e-mail: negin.almasi@bilgi.edu.tr
 Geliş Tarihi / Received: 12.12.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 13.06.2025



Sonuç: Sonuçlarımız, çalışma popülasyonunun NKLSA-NK'de orta düzeyde beslenme bilgisine ve NKLSA-FP alt bölümünde iyi beslenme bilgisine sahip olduğunu ve iyi düzeyde mikrobiyotaya farkındalığına sahip olduğunu göstermektedir. Eğitim, yaşam tarzı seçimleri ve rehberlik, popülasyonun beslenme bilgisi ve mikrobiyotaya farkındalığı için önemlidir. Bu çalışma, beslenme bilgi düzeyi ile mikrobiyotaya farkındalık arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyotaya farkındalığı; beslenme bilgisi; üniversite öğrencisi.

INTRODUCTION

The human body has about 1.3 times more bacterial cells and various microorganisms than human cells. Collectively called "microbiota" or "microflora", these microorganisms have a symbiotic relationship with human cells, mutually dependent on each other for survival. The microbiota plays an essential role in the physiology and health of the host. The human gut microbiota acts as a physical barrier against pathogens and provides immunity to various diseases. Among the factors influencing the development of the microbiota, the mode of birth, the mother's microbiota, breast milk consumption, antibiotic/probiotic use, and diet are important (1).

The microbiota plays an essential role in the development of host immunity, nutrient digestion, regulation of intestinal endocrine function and neurological signals, modification of xenobiotic and drug metabolism, elimination of toxins, maintenance of intestinal barrier integrity, structure and function of the gastrointestinal tract, regulation of the immune system, and synthesis of specific vitamins. Dysbiosis is defined as a disruption of the normal composition of the microbiota or the ratio of beneficial and harmful bacteria in the microbial composition and is caused by a wide range of internal and external factors, such as antibiotic use, dietary changes and environmental exposure, pollutants. Dysbiosis has been closely linked to many non-communicable diseases, such as obesity, type 2 diabetes, allergies, atopic diseases, asthma, inflammatory bowel diseases, metabolic syndrome, necrotizing enterocolitis, and atherosclerosis, and is thought to play a role in their pathogenesis. Age, sex, nutrition, cleanliness, environment, and antibiotic use are some variables that affect an individual's microflora composition, which is host-specific and varies throughout their life. Studies have shown that the consumption of probiotics and prebiotics is important for the health of the microflora (2). Probiotics are live microorganisms that protect human health when administered in appropriate doses. They compete and inhibit harmful microorganisms at attachment sites, directly kill harmful microorganisms by producing various antimicrobial compounds, and reduce intestinal inflammation by increasing serum IgA levels while protecting the intestinal mucosal barrier. Prebiotics affect the microbiota species already present in the large intestine, increasing the production of short-chain fatty acids and decreasing pH (1).

Nutritional knowledge is among the factors that affect individuals' dietary habits and diet quality. While high nutritional knowledge promotes adequate and balanced nutrition by enabling healthier food selection, individuals

with inadequate nutritional knowledge have been reported to show poorer nutritional patterns independent of their socioeconomic status (3). When a study conducted with university students were examined, it was found that students generally had low levels of nutritional knowledge, but students from the Faculty of Health Sciences had higher levels of nutritional knowledge than students from other departments (4). Considering other factors that shape the microbiota, it has been stated that one of the most interesting topics in recent years is related to the nutritional status of the individual because it is a modifiable factor in modulating the microbiota. Since there is a positive relationship between nutritional status and nutritional knowledge level, it is thought that nutritional knowledge level has important effects on microbiota as well as various chronic diseases (5).

To the best of our knowledge, no study has examined the nutritional knowledge level and microbiota awareness of individuals. Therefore, the current study aimed to evaluate the nutritional knowledge levels and microbiota awareness of university students studying undergraduate education in various faculties at Istanbul Bilgi University.

MATERIAL AND METHODS

Study Population and Design

This cross-sectional study was conducted to determine the nutritional knowledge levels and microbiota awareness of 415 students studying at Istanbul Bilgi University aged 18-35 years. For the study sample, power analysis was performed using the G-Power analysis program with a 95% confidence interval and an effect size of 0.8.

Data Collection

Within the scope of the study, the demographic characteristics of the students were obtained by applying the questionnaire; for assessing nutritional knowledge level and microbiota awareness, we used the Nutrition Knowledge Level Scale for Adults (NKLSA) and Microbiota Awareness Scale (MAS), respectively. We used Google forms to collect the data from March to July 2023. Anthropometric measurements of height and body weight were obtained from participants' self-reports. The Level of Nutrition Knowledge for Adults scale was developed by Batmaz and Güneş, and a validity and reliability study was conducted (6). This scale has two sub-dimensions, Basic Nutrition and Food Health Knowledge (NKLSA-NK) and Food Preference (NKLSA-FP) and consists of 32 propositions. In the 5-point Likert-type scale, correct propositions are scored as "0: Strongly disagree, 1: Disagree, 2: Neither agree nor disagree, 3: Agree, 4: Strongly agree", while the answers given in the wrong propositions were scored as "0: Strongly agree, 1: Agree, 2: Undecided, 3: Disagree, 4: Strongly disagree". The maximum score for basic nutrition is 80, and the maximum score for food preferences is 48. Participants rate the relationship between nutrition and health and the accuracy of their food choices in daily life on a separate Numerical Analog Scale (NAS) ranging from 0 to 10. The scores obtained from the evaluation criteria of NKLSA are evaluated as poor, moderate, good, and very good. Participants with a basic nutrition score of less than 45 points had poor knowledge, those with 45-55 points had fair knowledge, those with 56-65 points had good knowledge, and those with >65 points had very good

knowledge. Participants with a food preference score less than 30 had poor knowledge, those with a score between 30 and 36 had fair knowledge, those with a score between 37 and 42 had good knowledge, and those with a score above 42 had very good knowledge.

To determine the microbiota awareness levels of adults, the Microbiota Awareness Scale (MAS), developed and validated by Külcü in 2020, was used (7). This scale is a five-point Likert-type scale consisting of 20 questions and four subscales, including "General Information" (questions 1,2,4,5,6,13), "Product Information" (questions 17,18,19,20), "Chronic Disease" (questions 8,10,12,14,16) and "Probiotics and Prebiotics" (questions 3,7,9,11,15) ("1=strongly disagree, 2=disagree, 3=decided, 4=agree, 5=strongly agree"). Questions 17 and 18 of the scale are five-choice information questions; each correct answer is evaluated as one point, and each incorrect answer is assessed as one point. Questions 19 and 20 are open-ended questions, and they are evaluated in such a way that one point for no answer, two points for one answer, three points for two answers, four points for three answers, and five points for four or more answers. A score between 18 and 100 points is obtained from the scale. High scores obtained from the scale, which does not have any cut-off point, are interpreted as a high level of microbiota awareness.

Before the study was started, written permissions were obtained from the Istanbul Bilgi University Ethics Committee with 2023-10160-048 number on 30/03/2023. All study participants signed an online informed consent form using Google Forms.

Statistical Analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the normality of the data. Mean $\pm$ standard deviation (SD) was used to report normally distributed variables, median and interquartile range (IQR) for non-normally distributed variables, and frequency (n) and percentage (%) for categorical variables. Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U, and independent student-t tests were employed for comparisons between and among groups of continuous data. To evaluate the differences between categorical variables, the Chi-square test was used. To evaluate the associations between the variables, Spearman's correlation coefficient was used. To interpret the correlation coefficients, conventional values 0.01 to 0.20 were very weak, 0.20 to 0.40 weak, 0.40 to 0.60 moderate, and ≥ 0.60 high (8). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

The general characteristics of the study participants are shown in Table 1. The average age of the subject was 22.6 ± 4.29 years. Of the participants, 96.1% were single, and 3.9% were married. Half of the male students (51.2%) reported smoking, whereas 57.6% of the female students did not smoke ($p=0.005$). Of the students who participated in the study, 62.2% used alcohol, 37.8% did not use alcohol, and there was no statistically significant difference between the genders ($p>0.05$).

It was determined that 93.4% of the participants who had information about healthy eating were female and 82.4%

were male, and there was a statistically significant difference between males and females ($p=0.001$). Participants who had information about healthy eating stated that they received this information from dietitians (37.7%), the Internet (34.0%), family and friends (12.8%), TV/media (9.6%), and doctors (5.9%). In this study, 44.6% of female students received information from a dietitian, while 47.6% of male students received nutritional information from the Internet and this difference was found to be statistically significant ($p<0.001$). Most of the students (37.6%) who took a course related to nutrition were female, while only 16.8% were male, and this difference was found to be statistically significant ($p<0.001$). The majority of female students (66.6%) consumed two meals, while 42.4% of males reported two meals, and 52.0% reported three meals and this difference was found to be statistically significant ($p<0.001$). When the frequency of eating out was questioned, 11.1% of the students ate out every day, 22.4% ate out 3-4 times a week, 34.9% ate out 1-2 times a week, 22.4% ate out every 2 weeks, and 9.2% ate out once a month or less frequently. Notably, 35.5% of female students ate out 1-2 times per week, while 33.6% of male students exhibited a similar eating-out frequency. This difference was found to be statistically significant ($p=0.017$). When their probiotic use status was questioned, 41.20% of the students used probiotic supplements, while 58.79% did not use probiotic supplements. In contrast, 54.8% of female students did not use probiotic supplements, whereas this percentage was higher among male students at 68.0%. This difference was statistically significant ($p=0.013$). Approximately 42.0% of female students received the recommendation to use probiotics from a dietitian, while the majority of male students (62.5%) stated that they received this recommendation from the media and Internet. This difference was found to be statistically significant ($p<0.001$). Of the participants, 42.9% stated that they exercised regularly and 57.1% stated that they did not exercise regularly. Of the students who exercised regularly, 34.5% were female and 62.4% were male. This difference was found to be statistically significant ($p<0.001$).

The median body weight and height of the female students were 57 [11] kg and 165 [0.09] cm respectively, and the median body weight and height of male students were 80 [18] kg and 180 [0.1] cm respectively. The median BMI of female students and male students were 20.89 [3.86] kg/m² and 24.83 [4.86] kg/m², respectively. The nutritional knowledge score was statistically significant higher in females (NKLSA-NK; 53 [11], NKLSA-FP; 39 [8]) than in males (NKLSA-NK; 49 [12], NKLSA-FP; 37 [8]) ($p<0.001$). The median food preference score of females was 39 [8] and this score was found to be statistically significant higher compared to males (37 [8]) ($p<0.001$). When the microbiota awareness of the students was analyzed, the median score was found to be 72 [15] for females and 64 [14] for males, indicating that females had a higher microbiota awareness than males ($p<0.001$) (Table 2).

Table 1. Genaral characteristic of the students (n=415)

	Female (n=290)	Male (n= 125)	Total (n= 415)	P
	Mean±SD or n (%)	Mean±SD or n (%)	Mean±SD or n (%)	
Age (years)	22.6±4.66	22.59±0.29	22.6±4.29	0.977
Marital Status				
Single	276 (95.2)	123 (98.4)	399(96.1)	0.165
Married	14 (4.8)	2 (1.6)	16 (3.9)	
Smoking				
Yes	100 (34.5)	64 (51.2)	164 (39.5)	0.005
No	167 (57.6)	52 (41.6)	219 (52.7)	
Stop smoking	23 (7.9)	9 (7.2)	32 (7.7)	
Alcohol				
Yes	172 (59.3)	86 (69)	258 (62.2)	0.078
No	118 (40.7)	39 (31)	157 (37.8)	
Healthy eating knowledge				
Yes	271 (93.4)	103 (82.4)	374 (90.1)	0.001
No	19 (6.6)	22 (17.6)	41 (9.8)	
Source of healthy eating knowledge				
Doctor	17 (6.3)	5 (4.9)	22 (5.9)	<0.001
Dietitian	121 (44.6)	20 (19.4)	141 (37.7)	
TV/Media	31 (11.4)	5 (4.9)	36 (9.6)	
Internet	78 (28.8)	49 (47.6)	127 (34.0)	
Family/friends	24 (8.9)	24 (23.3)	48 (12.8)	
Receiving education about nutrition				
Yes	109 (37.6)	21 (16.8)	130 (31.3)	<0.001
No	181 (62.4)	104 (83.2)	285 (68.6)	
Number of meals consumed				
1	13 (4.5)	2 (1.6)	15 (3.6)	<0.001
2	193 (66.6)	53 (42.4)	246 (59.2)	
3	82 (28.3)	65 (52.0)	147 (35.4)	
>3	2 (0.7)	5 (4.0)	7 (1.6)	
Skipping meals				
Yes	243 (83.8)	97 (77.6)	340 (81.9)	0.164
No	47 (16.2)	28 (22.4)	75 (18.1)	
Frequency of eating outside				
Everyday	26 (9.0)	20 (16.0)	46 (11.1)	0.017
3-4 times a week	59 (20.3)	34 (27.2)	93 (22.4)	
1-2 times a week	103 (35.5)	42 (33.6)	145 (34.9)	
Once every 2 weeks	76 (26.2)	17 (13.6)	93 (22.4)	
Once a month or infrequently	26 (9.0)	12 (9.6)	38 (9.2)	
Probiotic supplements use status				
Yes	131 (45.2)	40 (32.0)	171 (41.2)	0.013
No	159 (54.8)	85 (68.0)	244 (58.8)	
Source of recommendation for using probiotic supplements				
Doctor	28 (21.4)	1 (2.5)	29 (16.9)	<0.001
Dietitian	55 (42.0)	11 (27.5)	58 (33.9)	
Media/Internet	37 (28.2)	25 (62.5)	62 (36.2)	
Family/friends	5 (3.8)	2 (5.0)	7 (4.1)	
Education	6 (4.6)	1 (2.5)	7 (4.1)	
Exercising regularly				
Yes	100 (34.5)	78 (62.4)	178 (42.9)	<0.001
No	190 (65.5)	47 (37.6)	237 (57.1)	

n: Count, %: Column percentage, SD: Standard Deviation

Table 2. Anthropometric measurement, nutritional knowledge score and microbiota awareness score (n=415)

	Female	Male	Total	P
	Median [IQR]	Median [IQR]	Median [IQR]	
Height (cm)	165 [0.09]	180 [0.10]	169 [0.13]	<0.001
Weight (kg)	57 [11]	80 [18]	63 [20]	<0.001
BMI (kg/m²)	20.89 [3.86]	24.83 [4.86]	22.14 [5.13]	<0.001
NKLSA-NK	53 [11]	49 [12]	51 [11]	<0.001
NKLSA-FP	39 [8]	37 [8]	38 [9]	<0.001
Microbiota Awareness Score	72 [15]	64 [14]	69 [15]	<0.001

BMI: Body Mass Index, NKLSA-NK: Basic Nutrition and Nutrition-Health Knowledge, NKLSA-FP: Food Preferences, IQR: Inter Quantile Range

The relationship between the general characteristics of the students participating in the study and their nutritional knowledge levels and microbiota awareness is presented in Table 3. The microbiota awareness score of married students (74.5 [18]) was statistically significantly higher than that of single students (69 [16]) ($p=0.042$). Non-smokers had statistically significantly higher basic nutrition knowledge (53 [10]) and microbiota awareness (71 [16]) than smokers, and those who quit smoking (p values respectively 0.004 and 0.009) (Table 3). Women who were knowledgeable about healthy nutrition had higher basic nutrition scores (52 [11] vs. 47 [10]) and microbiota awareness (70 [16] vs. 61 [14]) than those who lacked such knowledge. The basic nutrition score (55 [15]), food preference score (41 [8]), and microbiota awareness score (75 [15]) of the students who obtained information about healthy eating from a dietitian were statistically significantly higher than those of the students who obtained information from other sources (p values respectively $p=0.001$, $p=0.003$, $p<0.001$). Besides, nutrition knowledge, food preference score (58 [12], 42 [9]) and microbiota awareness scores (77 [15]) of students who received nutrition education were statistically significantly higher in compared to those who did not (all p values <0.001). Students who eat out once every two weeks have been found to have higher microbiota awareness compared to others, and this difference has been determined to be statistically significant (72 [12], $p=0.029$). Students who used probiotic supplements had statistically significantly higher nutrition knowledge (53 [13]), food preference score (39 [8]) and microbiota awareness scores (74 [14]) than those who did not use probiotic supplements (p values respectively <0.001 , 0.013 and <0.001). Students who received probiotic supplement use advice from a dietitian had statistically significantly higher microbiota awareness (77 [12]) than other students, and this difference was statistically significant ($p=0.018$).

In Table 4, the correlations between students' nutrition knowledge scores, microbiota awareness, age, BMI, and body weight were analyzed. When the correlation matrix was examined, a weak, positive and statistically significant correlation was found between the basic knowledge sub-dimension of nutritional knowledge level and the food preference sub-dimension ($r=0.257$, $p<0.001$). When the relationship between both sub-dimensions and microbiota awareness was examined, a high, positive and statistically significant correlation was found between the basic nutrition and nutrition health knowledge sub-dimension and microbiota awareness ($r=0.658$, $p<0.001$), and a weak, positive and statistically significant correlation was found between food preference and microbiota awareness ($r=0.259$, $p<0.001$). There was a very weak, negative and statistically significant correlation between the basic nutrition knowledge score with BMI ($r=-0.192$, $p<0.001$) and body weight ($r=-0.242$, $p<0.001$). The correlation between the food preference subscale of the nutritional knowledge score and age was very weakly positive and statistically significant ($r=0.131$, $p=0.008$). We did not find any correlation between students' microbiota awareness and age ($p>0.05$); however, we found a very weak negative correlation between body mass index and microbiota awareness, and this correlation was statistically significant ($r=-0.191$, $p<0.001$). Similarly, a negative, weak, but statistically significant correlation was found between body weight and microbiota awareness ($r=-0.274$, $p<0.001$). A positive, very weak and statistically significant correlation was found between the age of the students and their BMI ($r=0.183$, $p<0.001$) and body weight ($r=0.168$, $p<0.001$).

Table 1. Relationship between general characteristics and nutritional knowledge and microbiota awareness (n=415)

	NKLSA-NK	P	NKLSA-FP	P	Microbiota Awareness Score	P
	Median (IQR)		Median (IQR)		Median (IQR)	
Marital Status						
Single	51 [11]	0.515	38 [10]	0.148	69 [16]	0.042
Married	50 [12]		41.5 [9]		74.5 [18]	
Smoking						
Yes	50 [12]	0.004	38 [9]	0.647	68 [18]	0.009
No	53 [10]		38 [10]		71 [16]	
I quit	50 [12]		39 [12]		68 [15]	
Alcohol						
Yes	50 [11]	0.149	38 [9]	0.954	69 [17]	0.313
No	52 [10]		36 [10]		69 [16]	
Healthy eating knowledge						
Yes	52 [11]	<0.001	38 [10]	0.348	70 [16]	<0.001
No	47 [10]		38 [8]		61 [14]	
Source of healthy eating knowledge						
Doctor	53.5 [13]	0.001	38 [8]	0.003	69.5 [20]	<0.001
Dietitian	55 [15]		41 [8]		75 [15]	
TV/Media	50 [9]		37 [10]		69 [20]	
Internet	50 [10]		38 [9]		68 [12]	
Family/friends	50 [14]		36 [11]		67.5 [18]	
Receiving education about nutrition						
Yes	58 [12]	<0.001	42 [9]	<0.001	77 [15]	<0.001
No	49 [9]		38 [8]		66 [14]	
Number of meals consumed						
1	49 [10]	0.121	37 [12]	0.687	71 [21]	0.144
2	52 [12]		38.5 [8]		70 [17]	
3	50 [12]		38 [11]		68 [14]	
>3	49 [16]		38 [8]		62 [28]	
Skipping meals						
Yes	51 [11]	0.106	38 [9]	0.531	69 [16]	0.557
No	50 [11]		38 [11]		68 [14]	
Frequency of eating outside						
Everyday	50.5 [13]	0.177	37 [8]	0.238	68 [19]	0.029
3-4 times a week	50 [10]		38.5 [6]		66 [16]	
1-2 times a week	51 [11]		38 [10]		69 [16]	
Once every 2 weeks	53 [12]		40 [8]		72 [12]	
Once a month or infrequently	49 [10]		39 [10]		69 [15]	
Probiotic supplements use status						
Yes	53 [13]	<0.001	39 [8]	0.013	74 [14]	<0.001
No	50 [11]		38 [9]		65 [16]	
Source of recommendation for using probiotic supplements						
Doctor	53 [13]	0.068	39 [11]	0.068	74 [11]	0.018
Dietitian	56.5 [15]		41 [7]		77 [12]	
TV/Media/Internet	52 [11]		37 [11]		71.5 [13]	
Family/friends	52 [13]		36 [14]		75 [11]	
Education	56 [14]		42 [8]		74 [24]	
Exercising regularly						
Yes	50 [10]	0.075	38 [10]	0.196	69 [14]	0.393
No	53 [12]		39 [9]		70 [16]	

NKLSA-NK: Basic Nutrition and Nutrition-Health Knowledge, NKLSA-FP: Food Preferences, IQR: Inter Quantile Range

Table 4. Correlation between nutritional knowledge, microbiota awareness scores, age, body weight and body mass index

	NKLSA-FP		Microbiota Awareness Scores		Age		Body Mass Index		Body Weight	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
NKLSA-NK	0.257	<0.001	0.658	<0.001	-0.009	0.857	-0.192	<0.001	-0.242	<0.001
NKLSA-FP	1	-	0.259	<0.001	0.131	0.008	-0.051	0.299	-0.078	0.114
Microbiota Awareness Scores			1	-	0.034	0.495	-0.191	<0.001	-0.274	<0.001
Age					1	-	0.183	<0.001	0.168	<0.001
Body Mass Index							1	-	0.887	<0.001
Body Weight									1	-

NKLSA-NK: Basic Nutrition and Nutrition-Health Knowledge, NKLSA-FP: Food Preferences

DISCUSSION

This study investigated the factors associated with nutritional knowledge level and microbiota awareness among university students at Istanbul Bilgi University. Approximately 70.0% of the 415 study participants were female, and 30.0% were male. The mean age of the students was 22.6±4.29 years, and the median BMI was 22.14 [5.13] kg/m². 31.3% of the students had received previous education about nutrition, and had a moderate level of basic nutrition, food health knowledge (median: 51 [11]), and a good level of food preference knowledge (median: 38 [9]) (p<0.001).

In the current study, 41.2% of the students stated that they took probiotic supplements, and most of the women who took the supplements received advice from a dietitian, while men declared that the media/Internet was effective in their use of supplements, and a statistically significant difference was found between genders (p<0.05). Studies have shown that students who consume probiotic products list the factors that influence their consumption, including advertisements, health problems, advice, and education received at school (9-11).

In the current study, NKLSA-NK, NKLSA-FP, and microbiota awareness of students who took probiotic supplements were found to be higher than those who did not, and this difference was found to be statistically significant (p<0.05). The microbiota awareness score of students who took probiotic supplements and received this advice from a dietitian was found to be high and this difference was statistically significant (p<0.05). In a study of adults similar to ours, people who used probiotic supplements said that they mostly heard about the concept of probiotics from a doctor or nutritionist (12). It is increasingly necessary for health professionals to give informed and objective advice regarding probiotics, and it is essential that patients receive advice based on scientific evidence. Khalesi et al. (13), in a study investigating attitudes and awareness of probiotic use in Australian adults, found that participants using probiotics were more aware of gut health and generally showed healthier lifestyle behaviors (fruit consumption, physical activity, risk of alcohol consumption). Most non-probiotic users said that they would only use probiotics if they were available and recommended by a health professional. In our study, receiving advice from a dietitian on the use of probiotics can be associated with higher microbiota awareness scores, increasing individuals' knowledge of healthy eating and microbiota.

In this study, when comparing the levels of nutrition knowledge between the sexes, it was found that women

had a higher level of nutrition knowledge than men in the two sub-dimensions of the level of nutrition knowledge, NKLSA-NK and NKLSA-FP, and this difference was statistically significant (p<0.001). Similar to this study, a study conducted on university students has shown that women have a higher level of nutritional knowledge than men (14). In addition, a study has shown that women are more interested in food, diet and body weight management than men (15). It was concluded that women are more concerned about their health and physical appearance than men, and therefore are more informed about nutrition and healthy eating than men.

In this study, women had a significantly higher microbiota awareness score than men (p<0.001). Similarly, in a study conducted by Kocaadam Bozkurt et al. (16) among university students in Turkey, women's microbiota awareness scores were significantly higher than men's. In another study conducted in Turkey that assessed the awareness of the microbiota and gut health of adults, it was determined that women have a higher microbiota awareness score than men, and this difference was statistically significant (17). In a study conducted among Kırklareli University students, women's microbiota awareness scores were found to be higher than those of men, and a statistically significant difference was detected (18). However, in a study conducted by Hamurcu et al. (19) among university students, males were found to have better microbiota awareness than females, but this gender difference was not statistically significant. In a cross-sectional study conducted on university students in Jordan, the microbiota knowledge of students was questioned, and it was reported that men had higher microbiota knowledge than women, but this difference was not statistically significant (20).

The current study detected a positive, statistically significant correlation between age and the NKLSA-FP sub-dimension of the nutrition knowledge level scale (p<0.05). Similarly, another study conducted on university students, positive and statistically significant correlations were found between students' nutritional knowledge level and age (21). A study examining the level of nutrition knowledge in adult female individuals stated that as the age group increased, the average essential nutrition knowledge score was significantly higher than that in other groups. However, there was no significant difference in the food preference score between the age groups (22).

The current study found that married students had a higher microbiota awareness (p<0.05). Although there are limited studies on microbiota awareness in the literature, a study

on probiotic use awareness reported that married individuals exhibit similarly high awareness of probiotic products (23). Furthermore, another study found that married individuals tend to have higher nutritional knowledge levels compared to their single or divorced counterparts (24). In this context, our study found a significant relationship between the level of nutritional knowledge and microbiota awareness, and we can predict that this situation can have an impact on married individuals. We can assume that this situation can be related to the adoption by married people of a more regular and healthy lifestyle.

In the present study, the NKLSA-NK subdimension of nutritional knowledge score and microbiota awareness of non-smoking students was found to be higher than that of smoking students ($p < 0.05$). In accordance with these results, the majority of non-smoking students in this study were female, and females were more susceptible to NKLSA-NK and microbiota than males ($p < 0.001$). Similarly, a study has shown that people who adopt a more health-friendly lifestyle, including physical activity, sleep duration, smoking and alcohol consumption, are characterized by higher nutrition knowledge (25). Contrary to these results, no statistically significant association was found between the level of nutritional knowledge and smoking in a study conducted differently (26).

In the current study, most women exercised regularly, and this result was statistically significant ($p < 0.05$). In a study conducted by Bird et al. (27) on the nutrition knowledge level of young athletes, no significant gender difference was observed in the total scores of nutrition knowledge. However, it was noted that female athletes provided more accurate answers than males, particularly in the nutrient's subcategory. This difference was found to be statistically significant, highlighting a trend where female athletes displayed a higher level of accuracy in their understanding of nutrients compared to their male counterparts. Nowadays, people may be concerned about having a physically fit body as well as being healthy. Women especially attach more importance to physical appearance, and for reasons such as their concerns about having a healthy and fit physical appearance, it can be said that female students have a healthier lifestyle than men, and, as a result, their knowledge and awareness are higher.

The current study detected a positive and statistically significant relationship between the NKLSA-NK and NKLSA-FP subscales ($p < 0.05$). Similarly, another study indicated that the higher the level of basic nutritional knowledge, the more likely it is to make healthy food choices (28). According to this result, students with good nutrition knowledge had better food preferences because they transferred this knowledge to their daily lives.

In our study, the microbiota awareness scores of students with high NKLSA-NK and NKLSA-FP scores were also high ($p < 0.001$). In particular, a strong positive correlation exists between the NKLSA-NK score and microbiota awareness score. Similar to our study results, in a study evaluating the relationship between gut microbiota and systemic health of dietitians and students of the nutrition and dietetics department across Europe, it was stated that professional background and environment play an

important role in shaping knowledge of gut microbiota and nutrition, and registered dietitians had a higher level of knowledge related to intestinal microbiota and healthy nutrition (29). In a study conducted among university students in Turkey, students with high levels of nutritional knowledge stated that there were significant differences between their use of probiotics and healthy nutrition choices (30). Considering these results, having a high level of nutritional knowledge enables healthy food choices and increases awareness of the microbiota. Increasing training on this subject can help students acquire healthier lifestyle habits and increase their awareness of microbiota. To the best of our knowledge, our study is the first study to evaluate the relationship between nutritional knowledge level and microbiota awareness. Therefore, further studies are needed, as there is no possibility of a comparison with similar results.

In the current study, students with higher levels of NKLSA-NK had lower BMIs and body weights ($p < 0.001$). Although other study did not find a statistically significant association between NKLSA-NK and BMI and body weight, it was hypothesized that this could be related to the fact that the study population was generally overweight/obese or inactive (4). In accordance with this result, it is believed that increased nutritional education may be more effective in controlling BMI and preventing chronic diseases.

In our study, participants with a high microbiota awareness score were shown to have a lower BMI and body weight, and this negative correlation was statistically significant ($p < 0.05$). Similar to the results of our study, in a study that examined the microbiota awareness of pregnant women, the level of microbiota awareness of women who gained weight according to the guidelines was found to be higher than women who had insufficient or excess weight gain during pregnancy (31). In a study conducted by Hamurcu et al. (19) among the nutrition and dietetics students in Turkey, it was determined that the level of microbiota awareness score was lower in overweight individuals. According to these results, insufficient awareness of the microbiota and insufficient nutritional knowledge can lead to inadequate and unbalanced dietary habits and, consequently, to body weight.

CONCLUSION

According to our results, our study population has fair nutritional knowledge in the NKLSA-NK and good nutritional knowledge in the NKLSA-FP sub-section, alongside a good level of microbiota awareness. Furthermore, a significant association was found between the level of nutritional knowledge and microbiota awareness scores. This relationship supports the idea that if the level of nutritional knowledge is increased, microbiota awareness may also increase. Additionally, it was concluded that microbiota awareness can have an impact on healthy nutrition and contribute positively to public health. This study is one of the first studies on the subject and reveals the need for more comprehensive studies. In this context, it is recommended that educational programs should be organized, and measures taken to protect public health in order to increase the level of nutrition knowledge and microbiota awareness in society.

Future studies may benefit from larger sample sizes and intervention-based studies evaluating the effectiveness of educational programs aimed at improving nutrition knowledge and microbiota awareness may provide valuable contributions to public health.

Conflict of Interest

Authors declared that there is no conflict of interest.

Funding

There is no funding

Authors's Contributions: Idea/Concept: N.E.; Design: N.E.; Data Collection and/or Processing: B. Y., F. Ç., U. Ö., U.T.; Literature Review: B. Y., F. Ç., U. Ö., U.T.; Analysis and/or Interpretation: N.E.; Writing the Article: N.E., D.Z.B.; Critical Review: N.E.

REFERENCES

- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (isapp) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.
- Barqawi HJ, Adra SF, Ramzi HR, Abouaggour MA, Almehairi SK. Evaluating the knowledge, attitudes and practices of the UAE community on microbiota composition and the main factors affecting it: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021;11(8):e047869.
- Mengi Çelik Ö, Semerci R. Evaluation of nutrition literacy and nutrition knowledge level in nursing students: a study from Turkey. *BMC Nurs*. 2022;21(1):359.
- Medina CR, Urbano MB, De Jesús Espinosa A, Toledo López A. Eating habits associated with nutrition-related knowledge among university students enrolled in academic programs related to nutrition and culinary arts in puerto rico. *Nutrients*. 2020;12(5):1408.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177.
- Batmaz H. Development of nutrition knowledge level scale for adults and validity and reliability study [Master Thesis]. Istanbul: Marmara University; 2018.
- Külcü A, Önal Ö. Microbiota awareness scale validity and reliability study. *Med J SDU*. 2022;29(2):205-12.
- Mason RD, Lind DA, Marchal WG. Statistics: an introduction. 5th ed. Pacific Grove, CA: Duxbury Press; 1998.
- Köse B, Aydın A, Özdemir M, Yeşil E. Determination of the level of knowledge and consumption status of healthcare workers about probiotics, prebiotics and synbiotics. *J Acad Gastroenterol*. 2019;18(2):67-72.
- Sharma R, Gupta S, Gupta D, Kumar Kushwaha P. Awareness and knowledge about probiotics among college students. *J Pure Appl Microbiol*. 2019;13(4):2201-08.
- Zemzemoğlu TEA, Uludağ E, Uzun S. Üniversite öğrencilerinin probiyotik bilgi düzeyi ve tüketim durumlarının belirlenmesi. *Gıda*. 2019;44(1):118-30.
- Koç ST, Demir H. The evaluation of knowledge and consumption status on probiotic nutritions of individuals practicing sports [Master Thesis]. Istanbul: Yeditepe University; 2020.
- Khalesi S, Vandelanotte C, Thwaite T, Russell AMT, Dawson D, Williams SL. Awareness and attitudes of gut health, probiotics and prebiotics in Australian adults. *J Diet Suppl*. 2021;18(4):418-32.
- Almasi N, Rakıcıoğlu N. Assessing the level of nutrition knowledge and its association with dietary intake in university students. *BAUN Health Sci J*. 2021;10(3):274-80.
- Grzymisławska M, Puch EA, Zawada A, Grzymisławski M. Do nutritional behaviors depend on biological sex and cultural gender?. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(1):165-72.
- Kocaadam Bozkurt B, Arslan M. Üniversite öğrencilerinin mikrobiyota farkındalık düzeylerinin değerlendirilmesi: Erzurum ili örneği. *Gümüşhane Üniv Sağlık Bilim Derg.* 2023;12(4):1615-22.
- Makas S. Assessment of microbiota awareness and gut health of adult individuals applying to a nutrition counseling center [Master Thesis]. Bursa: Uludağ University; 2023.
- Yılmaz O. Evaluation of Health Sciences Faculty Students' knowledge levels on microbiota and health, PREPRINT (Version 1). 2023 [cited 2023 02 01] Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3083410/v1>
- Hamurcu P, İsmailoğlu Ö. Microbiota awareness: a study on nutrition and dietetics students. *J Immunol Clin Microbiol*. 2022;7(1):5-18.
- Abu-Humaidan AHA, Alrawabdeh JA, Theeb LS, Hamadneh YI, Omari MB. Evaluating knowledge of human microbiota among university students in Jordan, an online cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24):13324.
- Mengi Çelik Ö, Duran S. Evaluation of micronutrient intake and nutrition knowledge level in university students. *BSJ Health Sci*. 2023;6(1):64-9.
- Duralı Ö. Determination of nutritional knowledge level and nutritional status in adult female individuals [Master Thesis]. Edirne: Trakya University; 2019.
- Ayyash M, Al-Najjar MAA, Jaber K, Ayyash L, Abu-Farha R. Assessment of public knowledge and perception about the use of probiotics. *Eur J Integr Med*. 2021;48:101404.
- Carbonneau E, Lamarche B, Provencher V, Desroches S, Robitaille J, Vohl MC, et al. Associations between nutrition knowledge and overall diet quality: the moderating role of sociodemographic characteristics—results from the PREDISE study. *Am J Health Promot*. 2021;35(1):38-47.
- Mötteli S, Provaznikova B, Vetter S, Jäger M, Seifritz E, Hotzy F. Examining nutrition knowledge, skills, and eating behaviours in people with severe mental illness: a cross-sectional comparison among psychiatric inpatients, outpatients, and healthy adults. *Nutrients*. 2023;15(9):2136.
- Kabasakal Çetin A. Evaluation of nutrition knowledge, sources of nutrition information and digital healthy diet literacy of schoolteachers: a

- cross-sectional study. *Gümüşhane J Health Sci.* 2023;12(3):967-76.
27. Bird SP, Rushton BD. Nutritional knowledge of youth academy athletes. *BMC Nutr.* 2020;6:35.
 28. Scalvedi ML, Gennaro L, Saba A, Rossi L. Relationship between nutrition knowledge and dietary intake: an assessment among a sample of Italian adults. *Front Nutr.* 2021;8:714493.
 29. Akan DD, Adıyaman A, Işık G, Kılıç B, Çınar Pakyüz S. Examining the knowledge levels of health workers working in a university hospital about microbiota. *Int Anatolia Acad Online J Health Sci.* 2020;6(3):347-59.
 30. Yücel K. Evaluation of university students' nutritional knowledge attitudes and behaviors. *J Basic Clin Heal Sci.* 2020;4(2):133-9.
 31. Cömert TK, Karadeniz S, Akpınar F. Investigate the relationship between the microbiota awareness in first trimester and high risk pregnancy in Turkish women: cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):808.

Üçüncü Basamak Bir Hastanede Oküler Lezyonların Histopatolojik Profili: Retrospektif Kesitsel Bir Çalışma

Fatma SÜMER ¹, Çiğdem ÖZTÜRK ²

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, oküler yüzey lezyonlarına ait cerrahi olarak çıkarılmış histopatolojik örneklerin epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve klinik ön tanı ile histopatolojik tanıları arasındaki uyum oranının belirlenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda histopatolojik incelemenin tanısal süreçlerdeki rolü ve hasta yönetimine katkısı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif kesitsel araştırma, 2011 ile 2022 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ile Tıbbi Patoloji Anabilim Dalları'nın iş birliğiyle yürütülmüştür. Oküler patoloji nedeniyle cerrahi eksizyon yapılan ve histopatolojik değerlendirme için gönderilen toplam 1116 örnek incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, klinik ön tanıları ve histopatolojik tanıları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Klinik tanı ile histopatolojik bulgular karşılaştırılarak tanısal doğruluk ve uyum değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 53,1 olup (yaş aralığı 4–95), %60,4'ü kadın hastalardan oluşmaktaydı. Klinik ön tanı ile histopatolojik tanı arasında %75,1 oranında uyum saptanmıştır. Malignite tanılarındaki doğruluk oranı oldukça yüksektir (%98,9). En sık rastlanan lezyon ksantelazma olup (%12,8), sebace karsinom, sebace hiperplazi ve steatositoma en nadir görülen lezyonlar olarak her biri %0,09 oranında tespit edilmiştir. Genel malignite oranı %4,7'dir.

Sonuç: Histopatolojik inceleme, yalnızca kesin tanıya ulaşmak için değil; aynı zamanda etkili tedavi planlaması, klinik yönetimin yönlendirilmesi ve hasta prognozunun iyileştirilmesi açısından da vazgeçilmez bir unsurdur. Bu nedenle, klinik gözlemlerle birlikte patolojik doğrulama yapılması, oküler yüzey lezyonlarında güvenilir hasta yönetimi için kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Oküler lezyon; patoloji; malignite; histopatoloji.

Histopathologic Profile of Ocular Lesions in A Tertiary Care Hospital: A Retrospective Cross-Sectional Study

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the epidemiological characteristics of histopathological specimens obtained from surgically excised ocular surface lesions and to determine the concordance rate between preliminary clinical diagnoses and final histopathological findings. Additionally, the role of histopathological analysis in guiding diagnostic processes and contributing to clinical decision-making was emphasized.

Material and Methods: This retrospective cross-sectional study was conducted between 2011 and 2022 at the Departments of Ophthalmology and Medical Pathology, Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine. A total of 1116 tissue specimens obtained via surgical excision for ocular pathology were included. Demographic data (such as age and sex), preliminary clinical diagnoses, and histopathological results were retrospectively analyzed. Diagnostic accuracy and concordance between clinical impressions and pathological findings were systematically assessed.

Results: The mean age of the patients was 53.1 years (range: 4–95), with females comprising 60.4% of the cohort. The overall concordance rate between clinical and histopathological diagnoses was 75.1%. Diagnostic accuracy for malignancies was remarkably high at 98.9%. Xanthelasma was the most frequently observed lesion (12.8%), while sebaceous carcinoma, sebaceous hyperplasia, and steatocytoma were among the rarest, each accounting for only 0.09% of cases. The overall malignancy rate was calculated as 4.7%.

1 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Rize, Türkiye

2 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, Rize, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author Fatma SÜMER, e-mail: fatmasumer_@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 30.12.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 02.07.2025



Conclusion: Histopathological evaluation is indispensable not only for confirming definitive diagnoses but also for establishing appropriate treatment strategies, guiding clinical management, and improving long-term patient outcomes. Therefore, integrating pathological verification with clinical assessments is essential for safe, accurate, and effective management of ocular surface lesions.

Keywords: Ocular lesion; pathology; malignancy; histopathology.

GİRİŞ

Oküler yüzey histopatolojik örneklerinin epidemiyolojik çalışmaları, neoplazmlar ve enflamatuvar durumlar dahil olmak üzere çeşitli oküler yüzey hastalıklarının prevalansı, türleri ve özellikleri hakkında kritik bilgiler sağlar. Bu çalışmalarda genellikle oküler yüzey lezyonlarının teşhisinde altın standart olarak histopatolojik analiz kullanılmakta ve böylece hastalık paternleri ve ilişkilerinin daha doğru bir şekilde anlaşılması sağlanmaktadır (1). Bu çalışmaların önemli bir yönü, displaziden invaziv karsinoma kadar bir lezyon spektrumunu kapsayan oküler yüzey skuamöz neoplazisinin (OSSN) tanımlanmasıdır. Mejia ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışma, pterjium ameliyatlarının önemli bir yüzdesinin histopatolojik incelemede beklenmedik OSSN ortaya çıkardığını vurgulayarak, klinik tanıların altta yatan maligniteleri gözden kaçırabileceğini göstermiştir (2). Bu durum, klinik bulguların benign durumları düşündürdüğü durumlarda histopatolojik değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır.

Oküler tümörlerin erken histopatolojik tanısı, zamanında müdahaleyi kolaylaştırarak metastatik yayılmayı önleyebilmekte ve hasta sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirebilmektedir. Bu nedenle histopatolojik değerlendirme, yalnızca kesin tanı koymada değil, aynı zamanda tedavi planlaması ve klinik yönetimin yönlendirilmesinde de kritik rol oynamaktadır (3).

Histopatolojik çalışmalar, prevalansları ve özellikleri de dahil olmak üzere oküler hastalıkların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunur. Örneğin, Alkatan ve arkadaşlarının yaptığı gibi çalışmalar, halk sağlığı stratejileri ve klinik uygulamalar hakkında bilgi verebilecek oküler sistemi etkileyen çeşitli patolojileri vurgulamaktadır (4). Bu tür araştırmalar, yalnızca klinik gözlem yoluyla ortaya çıkamayabilecek eğilimlerin ve ilişkilerin belirlenmesine yardımcı olur.

Bu çalışmamızdaki amacımız, ilimizde tek üçüncü basamak tedavi merkezi olarak mevcut durumun analizi ile birlikte histopatolojik örneklerin epidemiyolojik verilerini paylaşmak ve bu analizden yola çıkarak bölgesel halk sağlığı stratejilerine katkıda bulunabilmeyi hedeflemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, yaklaşık 352.453 kişilik bir nüfusa hizmet veren tek üçüncü basamak sağlık kuruluşu olan Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi'nde gerçekleştirilen kayıt tabanlı retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2011-2022 yılları arasında oküler patoloji sebebiyle cerrahi eksizyon uygulanarak histopatolojik incelemeye gönderilmiş olan toplam 1116 örnek retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Göz

Hastalıkları ve Tıbbi Patoloji bölümlerinde yapılmıştır. Çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Karar no: 2022/105 tarih: 14.04.2022)

Ameliyat öncesi hastaların yaş, cinsiyet, ameliyat tarihi, üveit gibi ek oküler patolojiler, travma, sistemik sendromlar ve postoperatif komplikasyonlar ayrı ayrı not edilmiştir. Olası sonuçları etkilememesi amacı ile oküler sekonder patolojiye sahip olanlar, oküler travma öyküsü olanlar, oküler nüks cerrahi ihtiyacı olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Cinsiyet, yaş, ırk, klinik ve histolojik tanı gibi ilgili bilgiler orijinal biyopsi raporlarından çıkarılmıştır. Demografik, klinik ve histopatolojik verileri eksik olan ve kesin olmayan sonuçları olan tüm hasta kayıtları hariç tutulmuştur.

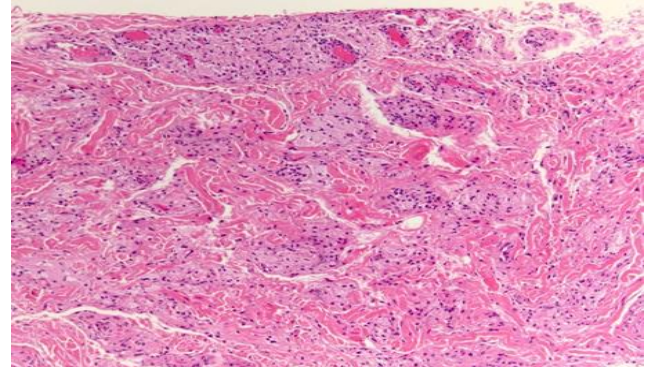
İstatistiksel Analiz

Çalışma istatistiksel olarak tanımlayıcı nitelikte olup herhangi bir hipotez testi uygulanmamıştır. Mevcut örneklem büyüklüğünün olası analizler için yeterliliğini değerlendirmek amacıyla varsayımsal bir post hoc güç analizi değerlendirilmiştir. Orta düzey etki büyüklüğü (Cohen's $d = 0.5$) ve %5 anlamlılık düzeyi ($\alpha = 0.05$) temel alınarak, 1116 kişilik örneklemle elde edilebilecek test gücü %100 olarak hesaplanmıştır. Güç analizi, GPower 3.1 programı ile değerlendirilmiştir (Faul, Erdfelder, Buchner, & Lang, 2009).

Veriler IBM SPSS 26 programı ile değerlendirildi (IBM Corp. Released 2019). Çalışma istatistiksel olarak tanımlayıcı nitelikte olup, tüm bulgular nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik veriler için ise frekans (n) ve yüzde (%) şeklinde sunulmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya 1116 histopatolojik örnek dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 53,1 (yaş aralığı: 4-95) olarak elde edilmiştir. Hastaların %60,39'u (n=674) kadınlardan oluşmaktadır. Klinik ön tanıların incelendiğinde; hastalara en çok konulan ön tanı %12,81 (n=143) oran ile Ksantalezma olduğu görülmektedir. Patoloji tanıların incelendiğinde ise patolojik sonuçlar doğrultusunda hastalara en çok konulan tanıların %12,83 (n=143) oran ile Fibroepitelyal Polip ve %12,74 (n=142) oran ile Ksantalezma olduğu tespit edilmiştir. Ksantalezmanın histopatolojik görüntüsü Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastalara ait demografik ve lezyonları tanımlayıcı veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Ksantalezma dokusunun histopatolojik mikroskopik görüntüsü

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler

Yaş	53,1 ± 17,7	55 (4 - 95)
Cinsiyet	n	%
Kadın	674	60,39
Erkek	442	39,61
Ön Tanı	n	%
Aktinik Keratoz	7	0,63
Apokrin Hidrokistoma	27	2,42
Basit Kist	11	0,99
Bazal Hücreli Karsinom	37	3,32
Blefarit	1	0,09
Dejenerasyon	1	0,09
Dermatofibrom	2	0,18
Dermatoşalazis	47	4,21
Edinsel Melanozis	1	0,09
Ekrin Hidradenom	1	0,09
Ekrin Hidrokistoma	9	0,81
Epidermal Kist	78	6,99
Epitelde Displazi	2	0,18
Fibroepitelyal Polip	62	5,56
Foliküler Keratoz	5	0,45
Hemanjiom	14	1,25
Hidrokistoma	2	0,18
Hipertrofik Skar	1	0,09
İnklüzyon Kisti	1	0,09
İntradermal Nevüs	38	3,41
Kalsinozis Cutis	4	0,36
Kanama	1	0,09
Kornu Kutaneum	1	0,09
Kronik İnflamasyon	75	6,72
Ksantalezma	143	12,81
Lakrimal Gland Hiperplazisi	1	0,09
Lipom	11	0,99
Melanozis	2	0,18
Milia	2	0,18
Moll Gland Kisti	2	0,18
Molloskum Kontagiozum	5	0,45
Nevüs	53	4,75
Normal Kornea	1	0,09
Nörofibrom	1	0,09
Ödem	2	0,18
Özellik Yok	1	0,09
Pinguekula	3	0,27
Piyojenik Granülom	11	0,99
Polimorf Işık Erüpsiyonu	1	0,09
Pterijium	95	8,51
Reaktif Lenfoid Hiperplazi	2	0,18
Şalazyon	129	11,56
Scc	8	0,72
Schwannom	2	0,18
Sebase Karsinom	1	0,09
Sebaseöz Hiperplazi	2	0,18
Seboreik Kist	1	0,09
Seboroik Keratoz	73	6,54
Seboroik Keratoz (2 Adet)	1	0,09
Skuamöz Hücreli Karsinom	2	0,18
Skuamöz Papillom	80	7,17
Steatositoma	1	0,09
Steatositoma Multipleks	1	0,09
Syringom	2	0,18
Trikilemmom	2	0,18
Verruka Vulgaris	47	4,21
Patolojik Tanı		
(Compound) Nevüs	1	0,09
Aktinik Keratoz	66	5,92
Apokrin Hidrositoma	1	0,09
Basit Kist	18	1,61
Bazal Hücreli Karsinom	8	0,72
Bazal Hücreli Karsinom (İnfiltratif Tip)	12	1,08
Bazal Hücreli Karsinom (Nodüler Tip)	8	0,72

Bazal Hücreli Karsinom (Pigmente Tip)	8	0,72
Bcc Adenoid Tip	3	0,27
Benign Kistik Oluşum	4	0,36
Benign Polip	1	0,09
Bileşik Nevüs	8	0,72
Biyopsi	1	0,09
Dermatofibrom	1	0,09
Dermatoşalazis	43	3,86
Edinsel Melanozis	1	0,09
Ekrin Hidrokistoma	13	1,17
Epidermal Kist	40	3,59
Fibroepitelyal Polip	143	12,83
Fibroepitelyal Polipoid, Skuamöz Papillom	1	0,09
Foliküler Keratoz	4	0,36
Foliküler Keratoz, Solar Elastoz	1	0,09
Granülom	1	0,09
Hemanjiom	16	1,43
Hidrokistoma	1	0,09
İnklüzyon Kisti	1	0,09
İntradermal Nevüs	57	5,11
Kalsinozis Kutis	4	0,36
Keratinöz Kist.	1	0,09
Kornea Doku	2	0,18
Kornu Kutaneum	1	0,09
Ksantalezma	142	12,74
Lakrimal Gland Hiperplazisi	1	0,09
Lipom	11	0,99
Melanositik İntradermal Nevüs	1	0,09
Melanositik Lezyon	1	0,09
Milia	2	0,18
Moll Gland Kisti	2	0,18
Molloskum Kontagiozum	5	0,45
Nevüs	23	2,06
Nörofibrom	1	0,09
Papillom	2	0,18
Pinguekula	3	0,27
Piyojenik Granülom	6	0,54
Piyojenik Granülobüler Kapiller Hemanjiom	1	0,09
Polimorf Işık Erüpsiyonu	1	0,09
Pterijium	95	8,52
Reaktif Lenfoid Hiperplazi	2	0,18
Şalazyon	126	11,3
Scc	9	0,81
Schwannom	2	0,18
Sebase Karsinom	1	0,09
Sebaseus Hiperplazi	1	0,09
Seberoik Keratoz	77	6,91
Skuamöz Papillom	77	6,91
Solar Elastoz	3	0,27
Steatositoma	1	0,09
Steatositoma Multipleks	1	0,09
Syringom	1	0,09
Trikilemmom	2	0,18
Verruka Vulgaris	45	4,04

Ortalama ± s. sapma, ortanca (min.-maks.), n (%)

Her bir hastaya konulan klinik ön tanı ile patoloji sonucunda elde edilen tanıları aynı olan hastaların sayısı 838 olarak elde edilmiştir ve bu doğrultuda hesaplanan doğru teşhis oranı ise %75,09 olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta bazında ön tanı ile patolojik tanı doğruluğunun incelenmesi

	n	%
Ön Tanı ile Patoloji Tanı Aynı Değil	278	24,91
Ön Tanı ile Patoloji Tanı Aynı	838	75,09

Tablo 3. 2011-2022 yılları arasında hastaların ön tanı dağılımlarının incelenmesi

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Ön Tanı												
Aktinik Keratoz	-	-	-	1 (1,35)	3 (7,89)	-	1 (1,45)	-	-	1 (0,65)	1 (0,33)	-
Apokrin Hidrokistoma	-	1 (2,94)	-	-	-	-	1 (1,45)	-	-	4 (2,61)	11 (3,62)	10 (4,74)
Basit Kist	-	-	2 (4,88)	2 (2,7)	1 (2,63)	-	1 (1,45)	1 (2,78)	2 (2,38)	1 (0,65)	-	-
Bazal Hücreli Karsinom	-	-	-	10 (13,51)	3 (7,89)	4 (8)	3 (4,35)	-	2 (2,38)	2 (1,31)	10 (3,29)	3 (1,42)
Blefarit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Dejenerasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1,19)	-	-	-
Dermatofibrom	-	-	-	-	-	1 (2)	-	-	-	-	-	1 (0,47)
Dermatoşalazis	-	1 (2,94)	-	-	-	-	1 (1,45)	-	3 (3,57)	6 (3,92)	30 (9,87)	6 (2,84)
Edinsel Melanozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Ekrin Hidradenom	-	-	-	1 (1,35)	-	-	-	-	-	-	0 (0)	-
Ekrin Hidrokistoma	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1,19)	3 (1,96)	3 (0,99)	2 (0,95)
Epidermal Kist	1 (7,69)	2 (5,88)	4 (9,76)	5 (6,76)	-	5 (10)	6 (8,7)	3 (8,33)	4 (4,76)	8 (5,23)	28 (9,21)	12 (5,69)
Epitelde Displazi	-	-	-	-	-	1 (2)	-	-	1 (1,19)	-	-	-
Fibroepitelyal Polip	-	1 (2,94)	4 (9,76)	3 (4,05)	2 (5,26)	5 (10)	7 (10,14)	2 (5,56)	2 (2,38)	9 (5,88)	11 (3,62)	15 (7,11)
Foliküler Keratoz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,65)	3 (0,99)	1 (0,47)
Hemanjiom	-	-	-	2 (2,7)	2 (5,26)	1 (2)	-	2 (5,56)	1 (1,19)	2 (1,31)	-	3 (1,42)
Hidrokistoma	-	-	-	-	-	-	1 (1,45)	-	-	-	1 (0,33)	-
Hipertrofik Skar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,47)
İnklüzyon Kisti	-	1 (2,94)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Intradermal Nevüs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 (3,27)	19 (6,25)	14 (6,64)
Kalsinozis Cutis	-	-	1 (2,44)	-	-	-	1 (1,45)	-	1 (1,19)	-	-	1 (0,47)
Kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,65)	-	-
Kornu Kutaneum	-	1 (2,94)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kronik İnflamasyon	1 (7,69)	1 (2,94)	2 (4,88)	4 (5,41)	1 (2,63)	3 (6)	5 (7,25)	8 (22,22)	11 (13,1)	11 (7,19)	14 (4,61)	14 (6,64)
Ksantalezma	2 (15,38)	6 (17,65)	4 (9,76)	9 (12,16)	3 (7,89)	1 (2)	4 (5,8)	3 (8,33)	12 (14,29)	11 (7,19)	44 (14,47)	41 (19,43)
Lakrimal Gland Hiperplazisi	1 (7,69)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lipom	-	-	-	-	2 (5,26)	-	-	-	-	2 (1,31)	3 (0,99)	4 (1,9)
Melanozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,65)	1 (0,33)	-
Milia	-	-	-	-	1 (2,63)	-	-	-	1 (1,19)	-	-	-
Moll Gland Kisti	-	-	-	1 (1,35)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,47)
Molloskum Kontagiozum	1 (7,69)	2 (5,88)	-	-	-	-	1 (1,45)	-	-	1 (0,65)	-	-
Nevüs	1 (7,69)	6 (17,65)	5 (12,2)	13 (17,57)	5 (13,16)	9 (18)	7 (10,14)	1 (2,78)	2 (2,38)	4 (2,61)	-	-
Normal Kornea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,65)	-	-
Nörofibrom	-	-	-	1 (1,35)	-	-	-	-	-	-	-	-
Ödem	-	1 (2,94)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,65)	-	-
Özellik Yok	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,78)	-	-	-	-
Pinguekula	1 (7,69)	-	1 (2,44)	-	-	-	-	-	1 (1,19)	-	-	-
Piyojenik Granülom	-	1 (2,94)	-	1 (1,35)	-	2 (4)	2 (2,9)	-	-	-	4 (1,32)	1 (0,47)
Polimorf Işık Erüpsiyonu	1 (7,69)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pterijium	-	1 (2,94)	2 (4,88)	1 (1,35)	1 (2,63)	6 (12)	9 (13,04)	7 (19,44)	4 (4,76)	31 (20,26)	22 (7,24)	10 (4,74)
Reaktif Lenfoid Hiperplazi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (1,31)	-	-
Şalazyon	-	-	-	1 (1,35)	-	1 (2)	2 (2,9)	2 (5,56)	16 (19,05)	21 (13,73)	41 (13,49)	43 (20,38)
Scc	-	1 (2,94)	-	1 (1,35)	-	2 (4)	1 (1,45)	-	2 (2,38)	1 (0,65)	-	-
Schwannom	-	-	1 (2,44)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Sebase Karsinom	-	-	-	-	-	-	1 (1,45)	-	-	-	-	-
Sebaseöz Hiperplazi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0,66)	-
Seboreik Kist	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,65)	-	-

Seboroik Keratoz	2 (15,38)	3 (8,82)	6 (14,63)	7 (9,46)	7 (18,42)	3 (6)	-	2 (5,56)	9 (10,71)	8 (5,23)	17 (5,59)	9 (4,27)
Seboroik Keratoz (2 Adet)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Skuamöz Hücreli Karsinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,65)	1 (0,33)	-
Skuamöz Papillom	1 (7,69)	3 (8,82)	4 (9,76)	7 (9,46)	1 (2,63)	2 (4)	10 (14,49)	3 (8,33)	5 (5,95)	7 (4,58)	26 (8,55)	11 (5,21)
Steatositoma	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1,19)	-	-	-
Steatositoma Multipleks	-	-	-	-	-	-	1 (1,45)	-	-	-	-	-
Syringom	-	-	-	-	1 (2,63)	-	-	-	-	1 (0,65)	-	-
Trikilemmom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0,66)	-
Verruka Vulgaris	1 (7,69)	2 (5,88)	5 (12,2)	4 (5,41)	5 (13,16)	4 (8)	4 (5,8)	1 (2,78)	2 (2,38)	5 (3,27)	6 (1,97)	8 (3,79)

n (%), -: Gözlem yoktur

Tablo 4. 2011-2022 yılları arasında hastaların patolojik tanı dağılımlarının incelenmesi

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Patolojik Tanı												
(Compound) Nevüs,	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Aktinik Keratoz	1 (7,69)	3 (8,82)	6 (14,63)	7 (9,46)	4 (10,53)	7 (14)	8 (11,59)	3 (8,33)	6 (7,14)	6 (3,92)	10 (3,3)	4 (1,9)
Apokrin Hidrositoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,65)	-	-
Basit Kist	-	1 (2,94)	-	-	-	-	-	1 (2,78)	-	2 (1,31)	4 (1,32)	10 (4,74)
Bazal Hücreli Karsinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,65)	6 (1,98)	1 (0,47)
Bazal Hücreli Karsinom (İnfiltratif Tip)	-	-	-	5 (6,76)	-	3 (6)	1 (1,45)	-	-	1 (0,65)	2 (0,66)	-
Bazal Hücreli Karsinom (Nodüler Tip)	-	-	-	4 (5,41)	1 (2,63)	1 (2)	-	-	2 (2,38)	-	-	-
Bazal Hücreli Karsinom (Pigmente Tip)	-	-	-	1 (1,35)	2 (5,26)	-	2 (2,9)	-	2 (2,38)	-	-	1 (0,47)
Bcc Adenoid Tip	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0,66)	1 (0,47)
Benign Kistik Oluşum	-	-	-	2 (2,7)	-	-	-	1 (2,78)	-	-	1 (0,33)	-
Benign Polip	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Bileşik Nevüs	-	-	1 (2,44)	1 (1,35)	1 (2,63)	3 (6)	-	-	-	1 (0,65)	1 (0,33)	-
Biyopsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,65)	-	-
Dermatofibrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,47)
Dermatoşalazis	-	1 (2,94)	-	-	-	-	-	-	3 (3,57)	7 (4,58)	26 (8,58)	6 (2,84)
Edinsel Melanozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Ekrin Hidrokistoma	-	-	-	-	-	1 (2)	2 (2,9)	-	2 (2,38)	3 (1,96)	3 (0,99)	2 (0,95)
Epidermal Kist	-	-	-	-	-	1 (2)	-	1 (2,78)	1 (1,19)	6 (3,92)	24 (7,92)	7 (3,32)
Fibroepitelyal Polip	1 (7,69)	2 (5,88)	6 (14,63)	8 (10,81)	3 (7,89)	7 (14)	11 (15,94)	10 (27,78)	11 (13,1)	20 (13,07)	32 (10,56)	31 (14,69)
Fibroepitelyal Polipoid, Skuamöz Papillom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Foliküler Keratoz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (1,31)	2 (0,66)	-
Foliküler Keratoz, Solar Elastoz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Granülom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,47)
Hemanjiom	-	-	-	1 (1,35)	2 (5,26)	1 (2)	1 (1,45)	-	1 (1,19)	2 (1,31)	3 (0,99)	4 (1,9)
Hidrokistoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
İnklüzyon Kisti	-	1 (2,94)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İntradermal Nevüs	1 (7,69)	5 (14,71)	2 (4,88)	2 (2,7)	1 (2,63)	4 (8)	6 (8,7)	1 (2,78)	1 (1,19)	6 (3,92)	14 (4,62)	14 (6,64)
Kalsinozis Kutis	-	-	1 (2,44)	-	-	-	1 (1,45)	-	1 (1,19)	-	-	1 (0,47)
Keratinöz Kist,	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Kornea Dokusu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (1,31)	-	-
Kornu Kutaneum	-	1 (2,94)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ksantalezma	2 (15,38)	6 (17,65)	4 (9,76)	9 (12,16)	3 (7,89)	1 (2)	4 (5,8)	4 (11,11)	12 (14,29)	11 (7,19)	42 (13,86)	41 (19,43)
Lakrimal Gland Hiperplazisi	1 (7,69)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lipom	-	-	-	-	2 (5,26)	-	-	-	-	2 (1,31)	3 (0,99)	4 (1,9)
Melanositik İntradermal Nevüs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Melanositik Lezyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Milia	-	-	-	-	1 (2,63)	-	-	-	1 (1,19)	-	-	-
Moll Gland Kisti	-	-	-	1 (1,35)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,47)

Molloskum Kontagiozum	1 (7,69)	2 (5,88)	-	-	-	-	1 (1,45)	-	-	1 (0,65)	-	-
Nevüs	-	1 (2,94)	2 (4,88)	10 (13,51)	3 (7,89)	2 (4)	1 (1,45)	-	1 (1,19)	2 (1,31)	1 (0,33)	-
Nörofibrom	-	-	-	1 (1,35)	-	-	-	-	-	-	-	-
Papillom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0,66)	-
Pinguekula	1 (7,69)	-	1 (2,44)	-	-	-	-	-	1 (1,19)	-	-	-
Piyojenik Granülom	-	1 (2,94)	-	1 (1,35)	-	2 (4)	2 (2,9)	-	-	-	-	-
Piyojenik Granülobüler Kapiller Hemanjiom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Polimorf Işık Erüpsiyonu	1 (7,69)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pterijium	-	1 (2,94)	2 (4,88)	1 (1,35)	1 (2,63)	6 (12)	9 (13,04)	7 (19,44)	4 (4,76)	31 (20,26)	22 (7,26)	10 (4,74)
Reaktif Lenfoid Hiperplazi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (1,31)	-	-
Şalazyon	-	-	-	1 (1,35)	-	1 (2)	2 (2,9)	2 (5,56)	16 (19,05)	20 (13,07)	40 (13,2)	42 (19,91)
Scc	-	1 (2,94)	-	1 (1,35)	-	1 (2)	1 (1,45)	-	2 (2,38)	2 (1,31)	1 (0,33)	-
Schwannom	-	-	1 (2,44)	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Sebase Karsinom	-	-	-	-	-	-	1 (1,45)	-	-	-	-	-
Sebaseus Hiperplazi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-
Seberoik Keratoz	2 (15,38)	3 (8,82)	6 (14,63)	7 (9,46)	7 (18,42)	3 (6)	-	2 (5,56)	9 (10,71)	9 (5,88)	19 (6,27)	10 (4,74)
Skuamoz Papillom	1 (7,69)	3 (8,82)	4 (9,76)	7 (9,46)	1 (2,63)	2 (4)	10 (14,49)	3 (8,33)	5 (5,95)	8 (5,23)	22 (7,26)	11 (5,21)
Solar Elastoz	-	-	-	-	-	-	1 (1,45)	-	-	-	2 (0,66)	-
Steatositoma	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1,19)	-	-	-
Steatositoma Multipleks	-	-	-	-	-	-	1 (1,45)	-	-	-	-	-
Syngom	-	-	-	-	1 (2,63)	-	-	-	-	-	-	-
Trikilemmom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0,66)	-
Verruka Vulgaris	1 (7,69)	2 (5,88)	5 (12,2)	4 (5,41)	5 (13,16)	4 (8)	4 (5,8)	1 (2,78)	2 (2,38)	4 (2,61)	5 (1,65)	8 (3,79)

n (%), -: Gözlem yoktur.

2011-2022 yılları arasında hastaların ön tanı dağılımlarının incelenmesi Tablo 3’de verilmiş olup; 2011 yılında en çok konulan ön tanıların %15,38 (n=2) oranlar ile ksantalezma ve seboroik keratoz olduğu, 2012 yılında en çok konulan ön tanıların %17,65 (n=6) oranlar ile ksantalezma ve nevüs olarak tespit edildiği, 2013 yılında en çok konulan ön tanı %14,63 (n=6) oran ile seboroik keratoz olduğu, 2014 yılında en çok konulan ön tanı oranı %17,57 (n=13) ile nevüs, 2015 yılında en çok konulan ön tanı %18,42 (n=7) oran ile Keratoz, 2016 yılında en çok konulan ön tanı oranı %18 (n=9) ile nevüs, 2017 yılında en çok konulan ön tanı %14,49 (n=10) oran ile skuamoz papillom, 2018 yılında en çok konulan ön tanı oranı %22,22 (n=8) ile Kronik İnflamasyon, 2019 yılında en çok konulan ön tanı %19 (n=16) oran ile şalazyon, 2020 yılında en çok konulan ön tanı oranı %13,73 (n=21) ile şalazyon, 2021 yılında en çok konulan ön tanı %14,47 (n=44) oran ile ksantalezma, 2022 yılında en çok konulan ön tanıların incelendiğinde ise %20,38 (n=43) oran ile şalazyon olduğu görülmektedir. 2011-2022 yılları arasında hastaların patolojik tanı dağılımlarının incelenmesi Tablo 4’de verilmiştir. Tüm örnekler incelendiğinde ön tanı ve patoloji sonuçlarında malignite durumları ve oranları Tablo 5’de gösterilmiştir. Klinik ön tanı konulan teşhislerde hastaların %4,5’inde (n=50) malignite olduğu öngörülmüş, patoloji sonrasında net teşhislerde elde edilen sonuçlarda ise hastaların %4,7’sinde (n=52) malignite olduğu tespit edilmiştir. Malignite açısından doğru teşhis oranı ise %98,89 olarak tespit edilmiştir. Hastaların ön tanıları arasında %3,32’ü (n=37) bazal hücreli karsinom, %0,72’si (n=8) scc, %0,18’si (n=2) schwannom ve skuamöz hücreli karsinom,

%0,1’i (n=1) ise sebase karsinom tanıları aldığı görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 5. Ön tanı ve patoloji sonuçlarında malignite durumlarının incelenmesi

	n	%
Ön Tanıda Malignite		
Yok	1066	95,5
Var	50	4,5
Patolojide Malignite		
Yok	1064	95,3
Var	52	4,7

Hastaların patoloji sonrası tanıları arasında %0,72’si (n=8) bazal hücreli karsinom, %1,08’i (n=12) infiltratif tip bazal hücreli karsinom, %0,72’si (n=8) nodüler ve pigmentli tip bazal hücreli karsinom, %0,27’si (n=3) adenoid tip bazal hücreli karsinom, %0,09’i (n=1) fibroepitelyal polipoid+skuamoz papillom, %0,81’i (n=9) scc, %0,18’si (n=2) schwannom ve %0,09’i (n=1) ise sebase karsinom tanıları aldığı gözlemlenmiştir (Tablo 1).

TARTIŞMA

Oküler lezyonlarda histopatolojik analiz, oküler lezyonların yönetimi ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda özellikle klinik ön tanı ve histopatolojik tanı benzerliği %75,1 olarak tespit edilmiştir. Malignite açısından doğru teşhis oranı ise %98,9 olarak tespit edilmiştir. Bu değerler, literatürle kıyaslandığında benzer sonuçlar tespit edildiği görülmektedir. Bastola ve arkadaşları tarafından yapılan

bir çalışmada, oküler lezyonların teşhisinde klinik doğruluğun yaklaşık %65 olduğu belirtilirken, diğer çalışmalarda %84 ila %96 arasında değişen daha yüksek doğruluk oranları bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da tespit edilen sonuçlar bu değerler arasında olsa da bu değişkenlik, doğru tanı ve uygun tedaviyi sağlamak için histopatolojik doğrulama ihtiyacını vurgulamaktadır.

Klinik ön tanı, özellikle lezyonların örtüşen özellikler sergilediği durumlarda bazen yanlış tanıya yol açabilir. Sheikh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, ince iğne aspirasyon sitolojisinin (İİAS) yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu, ancak histopatolojik incelemenin tanıyı doğrulamak için kesin yöntem olmaya devam ettiğini vurgulamıştır (6). Bu durum, klinik bulguların belirsiz olduğu durumlarda histopatolojinin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda klinik ön tanı ile histopatolojik tanı arasındaki benzerlik oranının literatürle uyumlu olmasına rağmen %75,1 düzeyinde olması lezyonların benzer özellikler taşımasından dolayı kesin tanı koymada histopatolojinin önemini vurgulamaktadır. Doğru tanı sadece lezyonu tanımlamak için değil aynı zamanda tedavi kararına da etkisinden dolayı ayrı öneme sahiptir. Histopatolojik tanı, oküler lezyonların uygun yönetimini belirlemek için hayati önem taşımaktadır. Örneğin, oküler yüzey skuamöz neoplazisi (OSSN) vakalarında, histopatolojik değerlendirme cerrahi eksizyon ile medikal tedavi arasındaki seçimi yönlendirebilir. Doğru tanı, tedavi sonuçlarını ve hasta prognozunu doğrudan etkiler (7).

Oküler lezyonların histopatolojik spektrumunu inceleyen çalışmalar, çeşitli durumların prevalansının ve özelliklerinin anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. Örneğin, Raina ve arkadaşları epidermal kistlerin ve yağ bezi karsinomlarının en yaygın lezyonlar arasında olduğunu bildirerek, doğru tanı ve tedaviye ulaşmak için histopatolojik doğrulama ihtiyacını vurgulamıştır (8). Bu çalışmalar beraberinde klinik ön tanılarımızın doğruluğunu da arttıracak yöntemler olarak giderek önemini korumaktadır. Farkındalık ve şüphe oluşumu meydana getirerek klinik ön tanıların doğruluk oranlarını yükseltecektir. Deprez ve arkadaşları yaptığı çalışmada tanı ve tedavide %100 doğruluk elde etmek için eksize edilen tüm göz kapağı lezyonlarının histopatolojik onay için sunulması gerektiğini ve erken tanının, yeterli fonksiyonel ve kozmetik kapak rekonstrüksiyonu için gerekli olmaya devam ettiğini belirtmiştir (9).

Çalışmamızda benign oküler lezyonlardan histopatolojik tanı olarak %12.7 oranı ile en sık ksantelazma tespit edildiğini gözlemledik. Göz kapaklarında sarımsı plaklarla karakterize iyi huylu bir durum olan ksantelazma, farklı popülasyonlarda ve çalışmalarda değişen sıklıklarda bildirilmiştir. Ksantelazma prevalansı yaş, cinsiyet ve altta yatan lipid metabolizması bozuklukları gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Literatürde ksantelazma palpebrarum, kadınlarda yaklaşık %1,1 ve erkeklerde %0,3 prevalans ile en yaygın kutanöz ksantom türü olarak belirtilmektedir.(10) Ksantelazma sıklığı yaşla birlikte artma eğilimindedir. Rai ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, en yüksek ksantelazma prevalansının 41-50 yaş arası bireylerde görüldüğü ve 46-55 yaş grubunda da önemli sayıda vaka bulunduğu bildirilmiştir (11). Yaşa bağlı bu eğilim, yaşlı popülasyonlarda ksantelazmanın izlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Bildirilen

ksantelazma insidansı bölgelere göre de önemli ölçüde değişebilmektedir. Örneğin, çalışmalar ksantelazma insidansının Avrupa'da %0,018'den Kore'de %7'ye kadar değiştiğini göstermiştir (12). Bu tür coğrafi farklılıklar, beslenme alışkanlıkları, genetik yatkınlıklar ve ilişkili metabolik bozuklukların yaygınlığındaki değişikliklere bağlanabilir. Bizim çalışmada bulduğumuz oranlar da farklılık oluşturmaktadır. Bu farklılıklar özellikle beslenme, genetik ve açık ten rengi ile ilişkili olabilir elbette bu teoriler daha ileri genetik ve farklı popülasyonları içeren çalışmalar ile desteklenmelidir.

Ksantelazma varlığı, özellikle hiperlipidemili hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için artmış riske işaret edebilmektedir. Çalışmalar, ksantelazması olan bireylerde kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansının olmayanlara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir (13). Bu ilişki, ksantelazmanın kozmetik etkilerinin ötesinde potansiyel klinik önemini vurgulamaktadır. Özet olarak, ksantelazma yaşa, cinsiyete ve coğrafi konuma göre değişen prevalansı ile yaygın bir oküler lezyondur. Lipid metabolizması bozuklukları ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi, bu durumun klinik uygulamada tanınması ve değerlendirilmesinin önemini daha da vurgulamaktadır.

Çalışmamızda dikkatimizi çeken diğer önemli sonuç ise malignite klinik ön tanılarımız ile patolojik tanıların arasındaki yüksek benzerlik oranlarıdır. Bu durumun birkaç sebebi olabileceğini düşünmekteyiz; 1) Klinik örneklerin ileri evrede tarafımıza başvurusu sonucu tanının net olarak konulabiliyor olması, 2) az malign vaka çok benign vaka görmemizden dolayı ayırımın net yapılabilen olması, 3) bazı hastalarımızın dış merkez patoloji sonuçları ile tarafımıza başvurusu sonucu yapılan ekzizyon örneklerinin varlığı sayılabilir. Literatüre bakıldığında oküler lezyonlardaki malignite oranlarının lezyonun türüne, çalışılan popülasyona ve coğrafi bölgeye bağlı olarak önemli ölçüde değiştiği görülmektedir. Kafle ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, malign tümörlerin tüm orbito-oküler lezyonların yaklaşık %40,1'ini oluşturduğu ve retinoblastomun önemli bir katkıda bulunduğu bildirilmiştir (14). Bu, oküler lezyonların önemli bir kısmının malign olduğunu gösterir ve doğru tanı için histopatolojik değerlendirmenin önemini vurgular.

Çalışmanın bazı önemli kısıtlamaları da bulunmaktadır. İlk olarak, örnekler tek bir merkezden seçilmiştir ve bu da bir seçim yanlılığına neden olabilir ve bu sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Çalışmanın diğer kısıtlı yönü retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasıdır. Genetik analizler de dahil edilerek yapılacak olan prospektif çalışmalar daha güçlü veriler sunacaktır.

Sonuç olarak, oküler lezyonların klinik ön tanısı ve histopatolojik tanısının doğruluk oranları değişmekte olup, histopatolojik analiz tanıların doğrulanması için altın standart olarak hizmet etmektedir. Klinik değerlendirmeler değerli ilk bilgiler sağlarken, histopatoloji doğru tanıyı sağlamak, tedavi kararlarına rehberlik etmek ve nihayetinde hasta sonuçlarını iyileştirmek için gereklidir. Bu nedenle, histopatolojik analiz oküler patolojinin temel taşı olmaya devam etmekte ve hastaların uygun ve etkili bakım almasını sağlamaktadır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: F.S., Çalışma Tasarımı: F.S., C.O.; Veri Toplama ve İşleme: F.S., C.O.; Veri Analizi ve Yorumlama: F.S., Literatür Araştırması: F.S.; Makale Yazımı: F.S.; Eleştirel Gözden Geçirme: F.S.,C.O.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Connelly CF, Desai N, Cimic A, Gonzalez AA, Baskota SU. A six-year comprehensive review of eye cytology cases received at a tertiary level hospital. *Diagn Cytopathol.* 2024;52(9):511-8.
2. Mejia LF, Zapata M, Gil JC. An unexpected incidence of ocular surface neoplasia on pterygium surgery. A retrospective clinical and histopathological report. *Cornea.* 2021;40(8):1002-6.
3. Moshtaghion SM, Abolhosseini M, Rezaei Kanavi M, Hosseini SB, Rezaei Kanavi M. Impression cytology for detection of clinically suspected ocular surface disorders: a cross-sectional study. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(3):943-50.
4. Alkatan HM, Alshomar KM, Helmi HA, Alhothali WM, Alshalan AM. Conjunctival lesions: a 5-year basic demographic data and clinicopathological review in a tertiary eye care hospital. *J Epidemiol Glob Health.* 2022;12(1):25-39.
5. Bastola P, Koirala S, Pokhrel G, Ghimire P, Adhikari RK. A clinico-histopathological study of orbital and ocular lesions; a multicenter study. *J Chitwan Med Coll.* 2013;3(2):40-4.
6. Sheikh SA, Ganguly S, Das J, Das SS, Phukan A. Spectrum of ocular lesions in a tertiary care centre: a five year retrospective study. *Int J Res Med Sci.* 2016;4(5):1355-60.
7. de Nadai Barros J, Lowen MS, de Moraes-Filho MN, Martins MC. Use of impression cytology for the detection of unsuspected ocular surface squamous neoplasia cells in pterygia. *Arq Bras Oftalmol.* 2014;77(5):305-9.
8. Raina B, Mahajan S, Kai S. Clinical profile and histopathological profile of peri-ocular lesions. *Int J Res Med Sci.* 2022;10(7):1460.
9. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(3):256-62.
10. Nair PA, Singhal R. Xanthelasma palpebrarum - a brief review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;11:1-5.
11. Rai A, Karki S, Sah SP, Kamat LN, Pradhan M. Dyslipidemia in patients with xanthelasma palpebrarum visiting the department of dermatology of a tertiary care centre: a descriptive cross-sectional study. *J Nepal Med Assoc.* 2022;60(250):529-32.
12. Sekikawa A, Fukui H, Maruo T, Tsumura T, Kanesaka T, Okabe Y, et al. Gastric xanthelasma may be a warning sign for the presence of early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(5):951-6.
13. Özdöl S, Şahin S, Tokgözoğlu L. Xanthelasma palpebrarum and its relation to atherosclerotic risk factors and lipoprotein (a). *Int J Dermatol.* 2008;47(8):785-9.
14. Sthapit PR, Amatya M, Gurung HB, Saiju R. Clinicopathologic presentation and management of malignant orbito-ocular tumors at a tertiary care hospital in Nepal. *Nepalese J Ophthalmol.* 2021;13(2):11-20.

Riskli Gebelerde Gebelik Stresi ile Prenatal Bağlanma Arasındaki İlişki ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Gözde DEMİR ¹, Resmiye ÖZDİLEK ²

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, riskli gebelerde gebelik stresi ile prenatal bağlanma arasındaki ilişki ve bu ilişkiyi etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla gerçekleştirildi.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı-kesitsel ve ilişki arayıcı tipteki çalışma Haziran 2022- Ağustos 2022 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin perinatoloji kliniğine başvuran riskli gebelerle yürütüldü. Araştırmanın örneklemini, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 260 riskli gebe oluşturdu. Örneklem büyüklüğünü belirlemede güç analizi yapıldı. Verilerin toplanmasında “Tanıtıcı bilgi formu”, “Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği-GSDÖ” ve “Prenatal Bağlanma Envanteri-PBE” kullanılarak veriler riskli gebeler ile yüz yüze görüşme yapılarak toplandı. Verilerin analizinde IBM SPSS 20,0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Araştırmada yer alan gebelerin GSDÖ puan ortalaması 21,05±8,90, PBE puan ortalaması 58,99±6,42 olduğu saptandı. Gebelerin GSDÖ puan ortalaması ile PBE puan ortalaması arasında negatif yönde, yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi (p=0,008).

Sonuç: Gebelik stresi ile prenatal bağlanma arasında ilişki olduğu, stres azaldıkça bağlanma düzeyinin arttığı, gebelerin sosyodemografik ve obstetrik özelliklerinin gebelik stresi ve bağlanmayı etkileyebileceği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Gebelik stresi; riskli gebelik; prenatal bağlanma.

Determination of the Relationship between Pregnancy Stress and Prenatal Attachment in Pregnant Women at Risk and Affecting Factors

ABSTRACT

Aim: This study was conducted to determine the relationship between pregnancy stress and prenatal attachment in pregnant women at risk and the factors affecting this relationship.

Material and Methods: The descriptive-cross-sectional and relationship seeker study was conducted with at-risk pregnant women who applied to the perinatology clinic of a university hospital between June 2022 and August 2022. The study sample consisted of 260 at-risk pregnant women who met the inclusion criteria and agreed to participate in the study. Power analysis was performed to determine the sample size. In data collection, the "Introductory Information Form", "Pregnancy Stress Assessment Scale-GSDS" and "Prenatal Attachment Inventory-PBE" were used and data were collected through face-to-face interviews with at-risk pregnant women. IBM SPSS 20.0 package program was used in data analysis.

Results: Among the pregnant women in the sample, 53.5% were between the ages of 26 and 30, 54.6% were university graduates, 50.4% were employed, 80.4% had incomes equal to their expenses, and 70.8% had a planned pregnancy. Also, the mean PSRS score of the pregnant women was 21.05±8.90, and their mean PAI score was 58.99±6.42. There was a negative and statistically significant correlation between the pregnant women's mean PSRS and PSI scores (p=0,008).

Conclusion: It was determined that there was a relationship between pregnancy stress and prenatal attachment, that the level of attachment increased as stress decreased, and that the sociodemographic and obstetric characteristics of the pregnant women affected their pregnancy stress and attachment.

Keywords: Pregnancy stress; high-risk pregnancy; prenatal attachment.

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye.

2 Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Kocaeli, Türkiye.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Gözde DEMİR, e-mail: 1gozdedemir@gmail.com,

Geliş Tarihi / Received: 14.02.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 19.08.2025



GİRİŞ

Gebelik, sağlıklı bir yenidoğanın doğmasıyla sonlanan bir olay olarak görülse de bazen gebelik döneminde maternal ve fetal sağlığı tehdit eden olumsuz durumlar görülebilir (1). Risk faktörlerinin mevcut olduğu gebelikler “riskli gebelik” olarak adlandırılmaktadır. Riskli gebeliklerde kadına ait mevcut olan sağlık sorunları olabileceği gibi gebelikte ortaya çıkan sağlık sorunları da olabilir.

Gebelik döneminde yaşanan değişimler, beden imajında bozulma, ebeveynlik stresi, doğum korkusu ve süreç ile ilgili kaygılar kadın için strese sebep olabilmektedir (2). Her gebelikte belli düzeyde stres kabul edilir fakat stres düzeyinin artması durumunda maternal ve fetal sağlık açısından birçok riskli durum gelişebilir. Riskli gebeliklerde maternal ve/veya fetal sağlık problemlerinden dolayı stres, anksiyete ve endişe sağlıklı gebeliklere göre daha fazla görülmektedir (3). Yılmaz & Şahin’in çalışmasından elde edilen sonuçlara bakıldığında gebeliğinde sorun yaşayan, kronik hastalığı olan ve riskli gebelik tanısı almış olan gebelerde prenatal stres düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir (4). Ayrıca yapılan

çalışmalarda gebelikte yaşanan stres ve anksiyetenin; spontan abortus, preterm eylem, doğumun ilk evresinde uzama, preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğumu gibi komplikasyonları artırabildiği belirtilmiştir (2,5). Bu komplikasyonların dışında gebelik döneminde görülen stres düzeyinin yüksek olması, anne ve bebek arasındaki bağlanmayı olumsuz yönde etkilemektedir (6). Maternal-fetal bağlanmayı etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla çalışma yapılmış ve bağlanmanın doğum öncesi dönemde oluşmaya başladığı tespit edilmiştir (7). Bu nedenle gebelik döneminde görülen değişiklikler bağlanmayı etkilemektedir (8). Prenatal bağlanmanın tanımını ilk kez yapan Cranley, “davranışları yoluyla doğmamış bebeğine bağlanarak yakın ilişki ve etkileşim kuran kadın” şeklinde tanımlamıştır (9). Bağlanma teorisini öne süren Bowlby ise bağlanmayı “iki kişi arasındaki güçlü bağ” olarak tanımlamıştır. Bowlby’nin geliştirdiği “Bağlanma Kuramı”na göre, anne ve bebek arasındaki bağlanma, gerçek ilişkinin doğasına bağlı olarak gelişen bir oluşumdur. Bağlanma ile ilgili olumlu duygular gebeliği planlamak, gebeliği istemek, fetal hareketleri hissetmek, doğum yapmak, bebeğe dokunmak gibi olaylarla pekişmektedir (7). Araştırmalarda prenatal dönemde bağlanmayı etkileyen birçok faktör olduğu tespit edilmiştir (7,10). Yapılan çalışmada; annenin öğrenim durumu, çalışma durumu, gelir düzeyi, bu dönemde yaşadığı sorun ve stresin maternal bağlanma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (10). Ayrıca gebelik dönemindeki risk faktörlerinin de prenatal bağlanma ile ilişkili olduğu ve bağlanmayı olumsuz etkilediği belirlenmiştir (11).

Bağlanmayı etkileyen faktörlere bakıldığında, ebe ve hemşirelerin bütüncül bir sağlık bakımı gerçekleştirmek için gebelerin oluşabilecek veya var olan risk faktörleri ve stres düzeylerini değerlendirmeleri oldukça önemlidir (3). Bu çalışma, riskli gebelerde gebelik stresinin prenatal bağlanma ile ilişkisini ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yürütülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmanın Tipi

Bu çalışma tanımlayıcı-kesitsel ve ilişki arayıcı tipte bir araştırmadır.

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Haziran 2022- Ağustos 2022 tarihleri arasında bir Üniversitesi hastanesinin perinatoloji kliniğinde yürütüldü.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini ilgili hastanenin perinatoloji kliniğine randevusu bulunan riskli gebeler oluşturdu. Araştırmayı güçlendirmek amacıyla örneklem büyüklüğü için güç analizi yapıldı. Araştırmanın yapıldığı hastaneye bir yılda başvuran gebe sayısı 4009’dur. Evrenin bilinen örneklem hesabı yapılarak %90 güven aralığı (alfa:0,05), $p=0,05$ ile örneklem dahil edilecek gebe sayısı 254 olarak bulundu (12). Vakalarda kayıplar olabileceği için araştırma 260 gebe ile tamamlandı. Örneklem dahil edilme kriteri olarak: 18 yaşını dolduran gebeler, 17. gebelik haftasını doldurmuş olan gebeler ve gebeliği riskli olarak tanımlanmış olan gebeler kabul edildi. Örneklem dışı bırakma kriterleri ise; adolesan gebeler, intrauterin fetal kaybı olan gebeler ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan gebeler olarak belirlendi.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri; “Tanıtıcı Bilgi Formu”, “Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği” ve “Prenatal Bağlanma Envanteri” kullanılarak toplanmıştır.

Tanıtıcı Bilgi Formu

Tanıtıcı Bilgi Formu, katılımcıların sosyodemografik özelliklerini, obstetrik özelliklerini ve şimdiki gebelik bilgilerini sorgulayan 20 sorudan oluşmaktadır. Bu form araştırmacılar tarafından konu ile ilgili literatür taraması yapılarak oluşturulmuştur (3,13,14).

Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği

Chen ve arkadaşları tarafından 1983 yılında gebelik döneminde oluşan stresin ölçülmesi için geliştirilmiştir. 2015 yılında ölçeğe doğum ve doğum sonu stresörler eklenmiştir. 40 maddelik olan ölçek daha sonra Tayvan’da geçerlik ve güvenilirliği yapılarak madde sayısı 36 olacak şekilde düzenlenmiştir (15). 2018 yılında ise Aksoy ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerliliği yapılmıştır (16). Ölçeğin son şeklinde yedi (7) alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçekte 5’li Likert tipi ile derecelendirilmiştir. Puanlamada, kesinlikle hayır (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3), çok şiddetli (4) şeklindeki derecelendirme kullanılmıştır. Tüm madde puanlarının toplamı, doğum öncesi stres skorunu vermektedir. Ölçekten alınan minimum puan 0, maksimum puan 144’tür. Alınan puanın yüksek olması doğum öncesi yüksek düzeyde stres algılandığını göstermektedir. Ölçeğin Türkçe’ye uyarlandığı çalışmada Cronbach alfa değeri 0,94 olarak saptanmıştır (16). Araştırmamızda ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,90 bulunmuştur.

Prenatal Bağlanma Envanteri

Prenatal Bağlanma Envanteri, 1993 yılında Muller tarafından geliştirilmiştir. Anne- bebek bağlanmasına yönelik oluşturulmuş ve prenatal dönemdeki bağlanma düzeylerini belirlemek amaçlanmıştır (17). Ölçeğin Türkçe’ye uyarlanması ise Dereli Yılmaz & Beji tarafından gerçekleştirilmiştir (18). Ölçekte toplam 21 kısa ifade yer almaktadır. Her madde dörtlü likert tipte ve

1-4 arası puan alınabilecek maddelerdir. Ölçekten en az 21 puan en fazla ise 84 puan alınabilmektedir. Alınan puanın artması gebenin bağlanma düzeyinin de arttığını göstermektedir. Ölçek; 1: Hiçbir zaman, 2: Bazen, 3: Sık sık, 4: Her zaman şeklinde puanlanmaktadır. Dereli Yılmaz ve Kızılkaya Beji Prenatal Bağlanma Envanteri'nin toplam Cronbach alfa değerini 0,84 olarak belirlemişlerdir (18). Çalışmamızda ise Cronbach alfa değeri 0,82 saptanmıştır.

Verilerin Toplanması

Araştırma, bir üniversitesi hastanesinin perinatoloji kliniğinde yürütülmüş olup konuya uygun tasarlanan bir afiş ile araştırmanın duyurusu yapıldı. Kliniğe randevusu bulunan gebelere araştırmacı tarafından yürütülen çalışma anlatıldı. Örneklemeye alınma kriterlerine uygun ve çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerden yazılı onam alındıktan sonra yüz yüze ve birebir olarak tanıtıcı bilgi formu, Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği ve Prenatal Bağlanma Envanteri formları dolduruldu. Görüşme süresi ortalama 7-10 dakika sürdü. Görüşme esnasında COVID-19 pandemi süreci devam ettiğinden dolayı pandeminin gerektirdiği koşullar göz önüne alınarak araştırmacı ve katılımcı gebe arasındaki sosyal mesafe sınırına (en az 1 metre) göre görüşme düzeni oluşturuldu. Görüşme esnasında maske kullanımına devam edilmiş olup, maske ihtiyacı olan katılımcıya maske temin edildi. Formlar için kullanılan kalemlerle temas yoluyla bulaşı önlemek ve bulaş riskini azaltmak amacıyla el dezenfektanı kullanıldı.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yürütülmesi amacıyla üniversite girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.06.2022 tarihinde etik kurul onayı (Karar No: KÜ GOKAEK-2022/10.01) alındı. Araştırmanın yürütüldüğü üniversitesi hastanesinden ve ilgili klinik olan perinatoloji kliniği birim sorumlusundan yazılı kurum izni alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerden ise aydınlatılmış onam formu aracılığı ile yazılı izin alındı.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin analizi için IBM SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. Çalışmada yer alan sayısal değişkenlerin dağılımlarının normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro- Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplara göre karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ölçek puanları arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Korelasyon testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak sunuldu. Kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak ifade edildi.

BULGULAR

Araştırma 260 riskli gebe ile gerçekleştirildi. Gebelere ait sosyo-demografik ve obstetrik özelliklere ilişkin bulgulara gebelerin yaş ortalamalarının $30,07 \pm 3,61$ ve gebelerin %53,5'inin 26-30 yaş aralığında olduğu belirlendi (Tablo 1).

Katılımcıların araştırmada kullanılan ölçeklerden aldıkları toplam puan ortalamaları incelendiğinde; Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği toplam puan ortalaması $21,05 \pm 8,90$ olup minimum 2 maksimum 79 puan, Prenatal Bağlanma Envanteri toplam puan

ortalaması ise $58,99 \pm 6,42$ minimum 42 maksimum 77 puan olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 1. Katılımcıların tanıtıcı özelliklerine ilişkin bulgular (n=260)

Değişkenler	Ort $\pm$ SS	Min-Mak.
Yaş	30,07 $\pm$ 3,61	20-40
Beden Kitle İndeksi (BKİ)	26,02 $\pm$ 2,37	21,87-46,48
Gebelik haftası	23,35 $\pm$ 4,70	17-40
	n	%
Yaş grubu	25 yaş altı	8,5
	26-30 yaş arası	53,5
	31 yaş ve üzeri	38,1
Öğrenim durumu	İlköğretim	16,5
	Lise	28,8
	Üniversite	54,6
Eşinin öğrenim durumu	İlköğretim	11,2
	Lise	30,8
	Üniversite	58,8
Çalışma durumu	Çalışmıyor	50,4
	Çalışıyor	49,6
Eşinin mesleği	İşveren	11,9
	Memur	14,2
	İşçi	53,8
	Serbest meslek	20,0
Gelir durumu	Geliri giderinden fazla	13,8
	Geliri giderine eşit	80,4
	Geliri giderinden az	5,8
Aile tipi	Çekirdek aile	99,6
	Geniş aile	0,4
Sigara kullanımı	Evet	16,9
	Hayır	83,1
Gebelik sayısı	1	34,6
	2	42,3
	3	21,5
	4 ve üzeri	1,5
Yaşayan çocuk sayısı	0	49,2
	1	39,2
	2	11,5
Düşük ve kurtaj sayısı	0	75,0
	1	21,9
	2	3,1
Gebeliği planlama durumu	Planlı gebelik	70,8
	Planlanmamış gebelik	29,2
Gebe olduğunu öğrendiğinde yaşadığı duygu	Mutluluk	65,0
	Üzüntü	0
	Karışık duygular	35,0
Bebekte istenen cinsiyet	Kız	38,5
	Erkek	16,9
	Fark etmez	44,6
Beklenen cinsiyet	Kız	55,0
	Erkek	45,0
Gebelik oluşumu	Spontan gebelik	95,4
	Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebelik	4,6
Önceki gebeliklerde sorun yaşama	Evet	42,7
	Hayır	57,3
Gebelikte hastaneye yatış	Evet	11,2
	Hayır	88,8

Katılımcıların Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği ile Prenatal Bağlanma Envanteri toplam puanı arasında negatif yönde ve yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Katılımcıların Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği (GSDÖ) ve Prenatal Bağlanma Envanteri (PBE) puan ortalamalarına ilişkin bulgular (n=260)

	Ort±SS	Min-Mak.
GSDÖ toplam puanı	21,05±8,90	2-79
PBE toplam puanı	58,99±6,42	42-77

Ort: Ortalama değer SS: Standart sapma Min: Minimum değer Mak: Maksimum değer

Tablo 3. Katılımcıların Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği puan ortalaması ile Prenatal Bağlanma Envanteri puan ortalaması arasındaki ilişki (n=260)

GSDÖ	PBE Puanı
GSDÖ Puanı	r=0,165 p=0,008

r: Korelasyon test

Ölçek puanları ile katılımcılara ait sosyodemografik ve obstetrik değişkenler karşılaştırıldığında; üniversite mezunu olan gebelerin Prenatal Bağlanma Envanteri puan ortalamasının ilköğretim ve lise mezunu olan kadınlara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$). Gelir durumunu “gelir giderden fazla” şeklinde tanımlayan kadınlarda Prenatal Bağlanma Envanteri puan ortalaması gelirini eşit ya da az olarak tanımlayan katılımcılardan daha yüksektir. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$). İlk gebeliği olan kadınlarda Prenatal Bağlanma Envanteri puan ortalaması diğer gebeliklere göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Gebeye ait bazı sosyodemografik ve obstetrik değişkenlerle Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği ve Prenatal Bağlanma Envanteri puanları arasındaki ilişki incelendiğinde, Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçek puanı ile gebelik haftası arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak zayıf düzeyde ilişki belirlendi ($p:0,00$). Beden kitle indeksi ile Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği puanı arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak çok zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p=0,04$) (Tablo 5).

Riskli gebelere ait değişkenlerin kategorileri, ölçek puanları bakımından karşılaştırıldığında; gebeliği öğrendiğinde yaşadığı duygu, gebeliği planlama durumu, beklenen cinsiyet ve gebelik oluşumu değişkenlerinin kategorileri arasında PBE puan ortancaları açısından anlamlı bir fark saptandı. Gebelik sürecinde hastaneye yatmış olan gebelerde Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçek puanı hastaneye yatmamış olan gebelerden anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$). Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerde spontan gebeliğe göre Prenatal Bağlanma Envanteri puanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek belirlendi ($p<0,05$) (Tablo 6).

Ölçek puanları bakımından riskli gebelik tanılarının kategorileri arasındaki farklar incelendiğinde; en düşük GSDÖ puan ortalamasının sırasıyla çoğul gebelik (15,88±4,70), fetal anomali (19,75±8,24) ve ileri anne yaşı (21,31±5,43) tanılarında olduğu saptandı. Erken doğum tehdidi tanısı almış olan gebelerde ise GSDÖ

puan ortalaması (28,13±8,30) diğer riskli gebelik tanılarına göre yüksek bulundu. Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçek puan ortalamaları ile riskli gebelik tanıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0,05$) (Tablo 7).

Prenatal Bağlanma Envanteri puan ortalamaları ile riskli gebelik tanıları karşılaştırıldığında en düşük Prenatal Bağlanma Envanteri puan ortalamalarının sırasıyla erken membran rüptürü (57,80±2,04), erken doğum tehdidi (60,62±3,73), plasental anomali (60,85±5,06) tanılı gebelerde olduğu belirlendi. Çoğul gebelik tanılı kadınlarda Prenatal Bağlanma Envanteri puan ortalamasının (69,62±6,65) riskli gebelik tanıları arasında en yüksek puan ortalamasına sahip olduğu saptandı. Riskli gebelik tanıları ile Prenatal Bağlanma Envanteri puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlılık belirlendi ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 4. Ölçek puanları ile katılımcılara ait sosyodemografik ve obstetrik bazı değişkenlerin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular (n=260)

	n	GSDÖ Puan Ort ±SS	PBE Puan Ort±SS
Yaş			
25 yaş altı	22	21,55±7,64	59,18±6,04
36-30 yaş arası	139	20,80±9,70	61,65±5,84
31 yaş ve üzeri	99	21,20±8,03	62,88±7,71
Anlamlılık		KW= 1,64 p= 0,440	KW= 4,85 p= 0,088
Öğrenim durumu			
İlköğretim	43	20,23±6,92	58,90±7,22
Lise	75	22,48±8,62	60,54±6,21
Üniversite	142	20,48±9,53	63,54±6,31
Anlamlılık		KW= 3,90 p= 0,142	KW= 16,47 p=0 ,000
Çalışma durumu			
Çalışmıyor	131	20,79±7,71	61,26±6,75
Çalışıyor	129	21,25±10,00	62,57±6,57
Anlamlılık		Z= -1,71 p= 0,934	Z= -,08 p= 0,086
Gelir durumu			
Gelir giderden fazla	36	18,58±5,85	64,47±5,39
Gelir gidere eşit	209	21,31±9,24	61,77±6,68
Gelir giderden az	15	22,73±9,73	57,80±7,47
Anlamlılık		KW= 3,23 p= 0,198	KW=10,15 p=0 ,006
Sigara kullanımı			
Evet	44	21,91±7,23	60,36±5,45
Hayır	216	20,83±9,22	63,23±6,87
Anlamlılık		Z= -1,35 p= 0,175	Z= -1,50 p= 0,133
Gebelik sayısı			
1.gebelik	90	20,36±11,50	63,26±6,70
2. gebelik	110	21,17±6,84	61,37±6,38
3. gebelik	56	21,82±7,31	61,50±6,26
4 ve üzeri gebelik	4	20,25±14,70	52,25±11,41
Anlamlılık		KW= 6,91 p= 0,075	KW= 10,32 p= 0,016
Bebekte istenen cinsiyet			
Kız	100	20,73±8,22	62,58±6,77
Erkek	44	21,34±6,89	61,27±5,52
Fark etmez	116	21,14±10,13	61,58±7,00
Anlamlılık		KW= 1,27 p=0 ,529	KW= ,645 p=0 ,724

 χ^2 =Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi, Z: Mann-Whitney U Testi

Tablo 5. Gebeye ait bazı değişkenlerle Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçek puanı ve Prenatal Bağlanma Envanteri puanı arasındaki ilişki (n=260)

Değişkenler	GSDÖ Puanı	PBE Puanı
Yaş	r= 0,055 p= ,381	r= 0,098 p= 0,114
Gebelik haftası	r= 0,216 p= 0,000	r= 0,017 p= 0,785
Beden Kitle İndeksi	r= 0,177 p= 0,004	r= -0,102 p= 0,102

r: korelasyon test

Tablo 6. Ölçek puanları ile katılımcıların gebeliğine ilişkin bazı değişkenlerin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular (n=260)

	n	GSDÖ Puan Ort±SS	PBE Puan Ort±SS
Gebeliği öğrendiğinde yaşadığı duygu			
Mutluluk	169	20,83±9,43	62,57±5,94
Karışık duygular	91	21,47±7,86	60,69±7,77
Anlamlılık		Z: -0,712 p=0,477	Z: -2,335 p= 0,020
Gebeliği planlama durumu			
Planlı gebelik	184	20,87±9,07	62,71±6,72
Planlanmamış gebelik	76	21,49±8,52	59,97±6,22
Anlamlılık		Z : -0,867 p=0,386	Z: -2,62 p= 0,009
Beklenen cinsiyet			
Kız	143	20,73±8,22	62,58±6,77
Erkek	117	21,34±6,89	61,27±5,52
Anlamlılık		Z: -1,417 p=0,157	Z: -2,79 p= 0,005
Gebelik oluşumu			
Spontan gebelik	248	21,07±8,86	61,52±6,44
Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebelik	12	19,92±10,14	69,91±6,90
Anlamlılık		Z: -0,99 p=0,322	Z: -3,59 p= 0,001
Önceki gebeliğinde sorun yaşama			
Evet	111	21,84±7,52	61,21±6,42
Hayır	149	20,31±6,41	61,13±6,90
Anlamlılık		Z: -0,69 p=0,488	Z: -0,019 p= 0,985
Hastaneye yatış			
Evet	29	25,59±8,80	61,31±6,60
Hayır	231	20,44±8,77	61,99±6,70
Anlamlılık		Z: -3,17 p= 0,002	Z: -0,52 p=0,600

Z: Mann-Whitney U Testi

Tablo 7. Ölçek puanları ile riskli gebelik tanıların karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

Tıbbi Tanı	n	GSDÖ Puan Ort±SS	PBE Puan Ort±SS
GDM	19	24,00±15,19	62,47±7,35
Fetal anomali	149	19,75±8,24	61,34±6,42
İleri anne yaşı	26	21,31±5,43	62,69±7,91
Preeklampsi	31	23,23±8,72	63,16±7,00
Çoğul gebelik	8	15,88±4,70	69,62±6,65
Plasental anomaliler	14	21,64±8,41	60,85±5,06
Erken doğum tehdidi	8	28,13±8,30	60,62±3,73
Erken membran rüptürü	5	27,20±10,06	57,80±2,04
Anlamlılık		KW: 20,22 p= 0,005	KW: 15,18 p= 0,034

KW=Kruskal Wallis Tek yönlü varyans analizi

TARTIŞMA

Gebelik kadın yaşamında fizyolojik bir süreçtir. Ancak gebelikte meydana gelen değişimler, korkular, kaygılar, gebeliğin riskli bir tanı alması, fetal anomali gibi durumlar var olan stresin artmasına sebep olabilir. Gebede stresin artması birçok sağlık problemine yol açabilir ve anne-bebek bağlanmasının temelini oluşturduğu bu dönemde prenatal bağlanmayı olumsuz etkileyebilir (11). Örneklemi oluşturan gebelerin Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçeği (GSDÖ) puan ortalaması incelendiğinde mevcut çalışmalara göre stres puanları düşük bulunmuştur. Chen'in Tayvan'lı gebeler ile yürütmüş olduğu çalışmada GSDÖ puan ortalaması 53,96±21,04 olarak bildirilmiştir (19). Yüksek riskli gebelerin yer aldığı başka bir çalışmada ise GSDÖ puan ortalaması 50,24±27,10 olarak saptanmıştır (6). Primipar ve multipar gebelerin gebelik streslerini karşılaştıran çalışmada ise GSDÖ puan ortalamaları primipar gebelerin 94,81±12,72 multipar gebelerin 82,91±13,74 olarak belirtilmektedir (20). Baran ve arkadaşları riskli gebelerle yaptıkları çalışmada algılanan stresi orta düzeyde bildirmiştir (21). Literatürdeki çalışmalarda stres düzeylerine ilişkin farklı sonuçlar dikkat çekmektedir. Bu farklılığın, ölçüm araçlarının farklı olması, gebelerin sosyodemografik ve obstetrik özellikleri, sosyal iyilik hali, gebelik stresine neden olan çok sayıda faktörün bulunması, çalışmaların tek merkezde yürütülmesi ve katılımcıların verdiği cevaplar ile sınırlı kalmasından kaynaklanabileceği ile açıklanmaktadır (6,20,22,23). Gebelik stresi ve strese sebep olan faktörlerin ayrıntılı ve farklı örneklem grupları ile çalışılmasına ihtiyaç olabileceği ifade edilebilir.

Araştırma grubunda yer alan gebelerin Prenatal Bağlanma Envanteri (PBE) puan ortalaması, literatürdeki PBE puan ortalamaları ile birbirine paralel olarak belirlenmiştir. Prenatal Bağlanma Envanteri'nin güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasında ölçeğin puan ortalaması 61,72±10,72 olarak belirtilmiştir (18). Badem ve Zeyneloğlu'nun 382 gebe ile prenatal bağlanma düzeylerini inceledikleri çalışmada ölçeğin puan ortalamasını 59,31±11,06 olarak belirtmişlerdir (24). Yılmaz ve Beji'nin 342 gebe ile yürüttüğü ve gebelerin stresle başa çıkma, depresyon ve prenatal bağlanma düzeylerini inceledikleri çalışmada ölçeğin puan ortalaması 60,7±10,1 olarak saptanmıştır (8). Aksoy ve arkadaşlarının 82 riskli gebe ile yürüttükleri çalışmada PBE puan ortalaması 56,76±9,23 bulunmuştur (11). Literatürde yer alan Prenatal Bağlanma Envanterinin puan ortalamaları ile çalışma sonucu elde edilen ölçek puan ortalamasının birbirine paralel olduğu ifade edilebilir. Araştırmamızda prenatal bağlanma düzeyi yüksek bulunmuştur.

Gebelik süreci ve doğum eylemi, kadınlarda strese neden olabilecek fizyolojik olaylardır. Gebeliğin riskli olduğu durumlar, gebenin fiziksel ruhsal sağlığını etkileyerek anne ve henüz doğmamış bebeği arasındaki bağı etkileyebildiği bilinmektedir (25). Örneklemi oluşturan gebelerin Gebelik Stresi Değerlendirme Ölçek puanı ile Prenatal Bağlanma Envanteri puanı arasında negatif yönde istatistiksel olarak zayıf düzeyde ilişki belirlenmiştir (p<0,05). Bu durum gebelik stresi azaldıkça prenatal bağlanma artmaktadır olarak ifade edilebilir. Bilgin & Ecevit Alpar'ın yaptığı çalışmada Maternal

Bağlanma Ölçeği kullanılmış, ölçek puanı ile yaşanan stres arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (10). Gebeliğin her dönemi anne adayları için farklı duygular içerir. Gebelik haftası ilerledikçe belirsiz bir sürecin sonuna yaklaşmak gebelerde stres ve endişeye sebep olabilir (26). Bu nedenle gebelik haftası artarken stresin de artabileceği öngörülebilmektedir. Araştırma grubunda yer alan gebelerin gebelik haftası ile GSDÖ puanı arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde ilişki belirlenmiştir. Gebelik haftası artarken stres düzeyi de artmaktadır. Özbek ve arkadaşının yüksek riskli gebeler ile yaptığı çalışmada GSDÖ puan ortalaması gebeliğinin ilk 3 ayı içerisinde olanlarda yüksek bulunmuştur (6).

Çalışmada yer alan gebelerin beden kitle indeksi ile GSDÖ puanı arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde ilişki saptanmıştır. Literatürde yer alan başka bir çalışmada ise gebelikteki kilo alımı ve stresin ilişkili olmadığı bildirilmiştir (27). Çalışmalar arasındaki farklılıkların, toplumların sosyokültürel özelliklerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Gebelik sürecinde hastaneye yatışı olan gebeler ile GSDÖ puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlılık belirlenmiştir. Hastaneye yatışı olan gebelerde süreç ile ilgili belirsizlik, korku, uygulanan girişimler, endişe, evden ve aileden ayrı kalma gibi durumların stresi artırabileceği ifade edilmektedir (28).

Anne bebek arasındaki bağın ilk basamağı olarak kabul edilen prenatal bağlanmanın; gebeliğin planlı olması ve kabul edilmesi, gebelik sayısı, sosyal destek varlığı, öğrenim durumu, gelir durumu, risk faktörleri, gibi pek çok faktörden etkilendiği bildirilmektedir (8,27,29). Araştırmamızda PBE puanı ile araştırmanın bağımsız değişkenlerinden öğrenim durumu, gelir durumu, gebelik sayısı, gebeliği öğrendiğinde yaşadığı duygu, gebeliği planlama durumu, bebekte beklenen cinsiyet, gebeliğin oluşum şekli ve riskli gebelik tanıları arasında istatistiksel anlamlılık belirlendi. Öğrenim durumu incelendiğinde üniversite mezunu gebelerin PBE puan ortalamasının ilköğretim ve lise mezunu gebelere göre daha yüksek olması, öğrenim düzeyi arttıkça farkındalığın artması ve gebelik sürecine daha kolay uyum sağladığı belirtilmektedir (24,30). Gebelerin gelir durumunun prenatal bağlanmayı etkileyip etkilemediği incelendiğinde, çalışma durumu ile prenatal bağlanma arasında istatistiksel olarak anlamlılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma sonucuna benzer olarak Ossa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gelir düzeyi ile prenatal bağlanma arasında anlamlılık belirlenmiştir (31). Çalışma bulguları doğrultusunda, gelir durumu açısından herhangi bir kaygısı olmayan gebelerin sürece dair olumlu duygulara sahip olduğu düşünülmektedir.

Araştırmada ilk gebeliği olan kadınların bağlanma düzeyleri, ikinci, üçüncü ve dördüncü gebeliği olan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. İlk gebeliğini yaşayan kadınların prenatal bağlanma düzeylerinin yüksek olduğu başka çalışmalar da bulunmaktadır (30, 32). İlk kez gebelik duygusunu yaşayan bir kadının daha duyarlı ve heyecanlı olması nedeniyle bağlanmanın ilk gebeliklerde yüksek olması normal kabul edilebilir. Literatür doğrultusunda gebelik sayısı ile prenatal bağlanma arasında farklı sonuçlara ulaşan çalışmaların mevcut olduğu görülmektedir (11,29,31,33).

Araştırmanın yürütüldüğü grubun özellikleri, öğrenim durumu, risk faktörleri, gelir durumu, antenatal bakım alma gibi durumların farklı sonuçlar oluşturabileceği söylenebilir.

Gebeliğini planlayan gebelerde Prenatal Bağlanma Envanteri puanı ile aralarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Gebeliğin planlanmış olması, gebenin bu duruma kendisini hazır hissetmesi ve olumlu ilişkiler kurması ile ilişkilidir (24).

Çalışmada yer alan gebelerin beklenen cinsiyet ile PBE puanı arasında istatistiksel olarak anlamlılık belirlenmiştir ve kız bebek bekleyenlerin PBE puan ortalaması ($62,58\pm6,77$) erkek bebek bekleyen gebelere göre yüksek bulunmuştur. Literatürde farklı sonuçlara sahip çalışmalar (33,34) bulunmakla birlikte araştırmanın yürütüldüğü grubun gebeliğe dair algıları ve sosyokültürel özelliklerinin prenatal bağlanmada farklılığa sebep olabileceği düşünülmektedir.

Çalışma grubunda yer alan gebelerin gebelik oluşumları ile PBE puanı arasında istatistiksel olarak anlamlılık belirlenmiş olup yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerde PBE puanı spontan gebeliklere göre yüksek bulunmuştur. Gourounti'nin spontan gebelikler ve yardımcı üreme teknikleri sonrası oluşan gebelikler ile yaptığı çalışmada, IVF (İn vitro Fertilizasyon) tedavi sonrası kadınlarda daha az stres ve anne-bebek bağlanmasını anlamlı bulduğu belirtilmektedir (35). Kavlak ve arkadaşlarının infertilite tedavisi alan 133 gebe ile yürüttükleri çalışmada PBE puan ortalamasının düşük olduğunu, bunun sebebinin ise gebelerin tedavi sürecindeki stresi ve gebeliğin sonlanabileceğine dair endişeleri olarak bildirmiştir (36). İnfertilite sonrası gebelik oluşumu ve bağlanma konusunda literatürde çeşitli sonuçların yer aldığı söylenebilir.

Araştırmamızda riskli gebelik tanıları arasında çoğul gebeliği olan katılımcıların PBE puan ortalaması diğerlerinden anlamlı şekilde yüksekti. İkiz gebelikte anne adayları iki fetüsle aynı anda bir özdeşim ve bağ kurmaya çalıştığı bir süreç yaşar. Bu süreç, iki farklı fetüsün fiziksel ve duygusal özelliklerinin ve aralarındaki etkileşimlerin temsilini içerir. Araştırmalar ikiz gebelikte prenatal bağlanmanın daha yüksek olduğunu bildirmektedir (37,38). Çalışma bulgusunun literatürle benzer olduğu ifade edilebilir.

SONUÇ

Çalışmada, gebelik stresi ile prenatal bağlanma arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak zayıf düzeyde ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu doğrultuda, gebelik izlemlerinde fiziksel değerlendirmenin yanı sıra gebenin stres düzeyi de değerlendirilerek uygun ebelik ve hemşirelik bakımı sağlanmalı ve hastaneye yatış durumunda riskli gebelerin stres seviyeleri de değerlendirilmelidir. Stresin prenatal bağlanmayı etkileyebileceğini göz önünde bulundurarak prenatal bağlanmanın güçlenmesi ve stres ile başa çıkmada uygun ebelik ve hemşirelik girişimleri planlanmalıdır. Riskli gebeliklerde gebelik stresi ve prenatal bağlanma ile ilgili daha geniş örneklem gruplarında yeni araştırmaların yapılması önerilir.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: R.Ö., G.D.; Tasarım: R.Ö., G.D.; Veri Toplama ve/veya İşleme: G.D.; Analiz ve/veya Yorum: R.Ö., G.D.; Literatür

Taraması: G.D.; Makale Yazımı: G.D.; Eleştirel İnceleme: R.Ö.

KAYNAKLAR

1. Kızılkaya Beji N. Kadın Sağlığı ve Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
2. Atasever İ, Sis Çelik A. Prenatal stresin ana-çocuk sağlığına etkisi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;21(1):60-8.
3. Karabulutlu Ö, Yavuz C. Yüksek riskli gebeliklerde depresyon ve anksiyete düzeylerinin sıklığının değerlendirilmesi. *Cauc J Sci*. 2021;8(1):51-69.
4. Bahadır Yılmaz E, Şahin E. Gebelerin prenatal sıkıntı düzeyleri ile ilişkili faktörler. *Psikiyatr Hemşire Derg*. 2019;10(3):197-203.
5. Baltacı N, Başer M. Riskli gebelerde yaşanan anksiyete, prenatal bağlanma ve hemşirenin rolü. *Dokuz Eylül Üniv Hemşirelik Fak Elektron Derg*. 2020;13(3):206-12.
6. Özbek Z, Beydağ KD. Yüksek riskli gebelerde eş desteği ve gebelik stresi arasındaki ilişki. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*. 2022;15(2):144-55.
7. Dereli Yılmaz S. Prenatal anne-bebek bağlanması. *Hemşirelikte Eğitim Araştır Derg*. 2013;10 (3):28-33.
8. Dereli Yılmaz S, Kızılkaya Beji N. Gebelerin stresle başa çıkma, depresyon ve prenatal bağlanma düzeyleri ve bunları etkileyen faktörler. *Genel Tıp Derg*. 2010;20(3):99-108.
9. Özkan H, Bekmezci H. Gebelikte psikososyal sağlık bakım, prenatal bağlanma ve ebe-hemşirenin sorumlulukları. *Uluslar Hakemli Kadın Hastalıkları Anne Çocuk Sağ Derg*. 2016;8:50-62.
10. Bilgin Z, Ecevit Alpar Ş. Kadınların maternal bağlanma algısı ve anneliğe ilişkin görüşleri. *Sağlık Bilim Meslek Derg*. 2018;5(1):6-15.
11. Erkal Aksoy Y, Dereli Yılmaz S, Aslantekin, F. Riskli gebeliklerde prenatal bağlanma ve sosyal destek. *Türk Klin J Health Sci*. 2016;1(3):163-9.
12. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Sağlık Bilimlerinde Araştırma Yöntemleri. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2000.
13. Aydemir H, Uyar Hazar H. Düşük riskli, riskli, yüksek riskli gebelik ve ebeğin rolü. *Gümüşhane Üniv Sağlık Bilim Derg*. 2014;3(2):815-33.
14. Ölçer Z, Bakır N, Oskay Ü. Yüksek riskli gebelerin öz yeterlilik ve sosyal destek algıları. *Anadolu Hemşirelik Sağlık Bilim Derg*. 2016;19(1):25-33.
15. Chen CH. Revision and validation of a scale to assess pregnancy stress. *J Nurs Res*. 2015;23(1):25-32.
16. Aksoy SD, Dutucu N, Özdiş R, Acar Bektaş H, Keçeci A. Gebelik stresi değerlendirme ölçeğinin türkçe'ye uyarlanması ve faktör analizi. *Kocaeli Üniv Sağlık Bilim Derg*. 2019;5(1):1-5.
17. Muller ME. Development of the prenatal attachment inventory. *Western J Nurs Res*. 1993;15(2):199-211.
18. Dereli Yılmaz S, Kızılkaya Beji N. Prenatal bağlanma envanterinin türkçe'ye uyarlanması: güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Anadolu Hemşirelik Sağlık Bilim Derg*. 2013;16(2):103-9.
19. Chang HC, Chen SY, Chen CH. Predictors of antenatal psychosocial stress in Taiwanese women. *J Nurs Res*. 2016;24(3):193-200.
20. Genç Koyucu R, Ülkar D, Erdem B. Primipar ve multipar gebelerin gebelik streslerinin karşılaştırılması. *İnönü Üniv Sağlık Hizmet Meslek Yüksek Okulu Derg*. 2020;8(3):652-63.
21. Karataş Baran G, Şahin S, Öztaş D, Demir P, Desdicioğlu R. Gebelerin algılanan stres düzeylerinin ve stres nedenlerinin değerlendirilmesi. *Cukurova Med J*. 2020;45(1):170-80.
22. Bakır N, Demir C, Şener, N. Gebelerin yaşadığı stres ve gebelik semptomları arasındaki ilişki. *Karya J Health Sci*. 2021;2(3):71-6.
23. Unver H, Özşahin Z, Gezer Tekdal A. Gebelerde COVID-19 korkusunun gebelik stresi ve travmatik doğum algısına etkisi. *J Midwifery Health Sci*. 2022;5(2):71-8.
24. Badem A, Zeyneloğlu S. Gebelerin prenatal bağlanma düzeyleri ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Kırşehir Ahi Evran Üniv Sağlık Bilim Enst Derg*. 2021;1:37-47.
25. Demir Yıldırım A, Hotun Şahin N. Riskli gebelerde prenatal bağlanma ve risklerin değerlendirilmesi. *Online Türk Sağlık Bilim Derg*. 2020;5(4):661-72.
26. Coşkun A, Arslan S, Okcu, G. An analysis of pregnancy perception of pregnant women in terms of stress, demographic and obstetric characteristics. *J Educ Res Nurs*. 2020;17(1):1-8.
27. Akbaş N, Şeker S. Miadındaki gebelerde kaygı ve depresyonun kilo alımı ile ilişkisi. *Adnan Menderes Üniv Sağlık Bilim Fak Derg*. 2022;6(1):85-96.
28. Gourounti K, Anagnostopoulos F, Lykeridou K, Griva F, Vaslamatzis G. Prevalence of women's worries, anxiety, and depression during pregnancy in a public hospital setting in greece. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(4):581-3.
29. Elkin N. Gebelerin prenatal bağlanma düzeyleri ve bunları etkileyen faktörler. *Sürekli Tıp Eğitim Derg*. 2015;24(6):230-6.
30. Bakır N, Ölçer Z. Yüksek riskli gebelerin prenatal bağlanma düzeyi ve etkileyen faktörler. *Uluslar Hakemli Kadın Hastalıkları Anne Çocuk Sağ Derg*. 2014;1(1):25-37.
31. Ossa X, Bustos L, Fernandez L. Prenatal attachment and associated factors during the third trimester of pregnancy in Temuco, Chile. *Midwifery*. 2012;28(5):e689-96.
32. Höbek Akarsu R, Oskay Ü. Yüksek riskli gebelerin tehlike belirtileri hakkında bilgi ve prenatal bağlanma düzeylerinin belirlenmesi. *Ege Üniv Hemşirelik Fak Derg*. 2017;33(2):16-26.
33. Koç Özkan T, Şimşek Küçükkeleş D, Aydın Özkan S. Gebelikte prenatal bağlanma ve vücut algısı arasındaki ilişki ve etkileyen faktörler. *Celal Bayar Üniv Sağlık Bilim Enst Derg*. 2020;7(1):49-54.
34. Abasi E, Tahmasebi H, Zafari M, Takami N. Assessment on effective factors of maternal-fetal attachment in pregnant women. *Life Sci J*. 2012;3:1-47.
35. Gourounti K. Psychological stress and adjustment in pregnancy following assisted reproductive technology and spontaneous conception: a systematic review. *Women and Health*. 2016;56(1):98-118.
36. Kavlak O, Çetinkaya E, Kazankaya F, Mısırlı S, İyik Aksakal B. İnfertilite tedavisi sonrası gebe kalan kadınlarda prenatal bağlanma. *Sürekli Tıp Eğitim Derg*. 2021;30(1):25-31.

37. Colpin H, De Munter A, Nys K, Vandemeulebroecke L. Prenatal attachment in future parents of twins. *Infant Child Dev.* 1998;7(4):223-7.
38. Damato EG. Prenatal attachment and other correlates of postnatal maternal attachment to twins. *Adv Neonatal Care.* 2004;4(5):274-91.

Procrastinating Exercise Initiation: Exercise Procrastination Scale (EPS)

İsmail İLBAK¹, Mehmet AKARSU², Serkan DÜZ², Ahmet YASUNTİMUR³,
 Zeynep İnci KARADENİZLİ⁴, Stefan STOJANOVIC⁵

ABSTRACT

Aim: Engaging in exercise is a multifaceted behavioral process shaped by individual social and environmental influences, yet delaying exercise remains a common occurrence. Developing a scale that elucidates the reasons underlying exercise procrastination is crucial for understanding, measuring, and devising intervention strategies to address individuals' tendencies to defer exercise. In this context, this study seeks to develop and evaluate a scale that facilitates the investigation and understanding of the factors contributing to exercise procrastination.

Material and Methods: The research, structured using a survey model, involves a participant group of 1,060 individuals aged 18 to 55 who do not regularly engage in exercise. The scale items were formulated based on a comprehensive literature review and expert consultations in the field.

Results: Following exploratory factor analysis, a measurement structure comprising three sub-dimensions, namely time, motivation, and anxiety, with a total of 10 items, was obtained. The scale's reliability was evaluated through various measures, including Cronbach's alpha for internal consistency, average variance extracted, composite reliability, and the reliability coefficient. The analyses revealed that the scale exhibited Cronbach's alpha coefficients, reliability coefficients, and composite reliability values above 0.70 for all sub-dimensions, as well as an average variance extracted above 0.50.

Conclusion: Consequently, the scale created in this research can be deemed a reliable and valid assessment tool. It can serve to explore the causes of exercise procrastination and to formulate intervention strategies.

Keywords: Exercise procrastination; motivation; sports.

Egzersize Başlamayı Ertelemek: Egzersiz Erteleme Ölçeği (EEÖ)

ÖZ

Amaç: Egzersize katılım, sosyal, kişisel ve çevresel faktörlerden etkilenen karmaşık bir davranışsal süreç olmakla birlikte egzersiz yapmayı ertelemek oldukça yaygın bir durumdur. Egzersize katılımı erteleme altında yatan sebepleri anlaşılır kılabacak bir ölçeğin geliştirilmesi, bireylerin egzersiz yapmaya karşı olan erteleme eğilimlerini anlamak, ölçmek ve müdahale stratejileri geliştirmek için oldukça önemlidir. Bu bağlamda bu çalışmada egzersizi erteleme nedenlerini incelemeyi ve anlamayı mümkün kılacak bir ölçeğin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Tarama modelinden faydalanan bu araştırmanın katılımcı grubu düzenli olarak egzersiz yapmayan 18-55 yaş aralığında toplam 1060 birey oluşturmaktadır. Ölçek maddeleri, literatür taraması ve alan uzmanları görüşleri alınarak hazırlanmıştır.

Bulgular: Yapılan açımlayıcı faktör analizi sonucunda, zaman, motivasyon ve kaygı olmak üzere üç alt boyuttan oluşan toplam 10 madde içeren bir yapı elde edilmiştir. Bu yapı, doğrulayıcı faktör analiziyle sınanmış ve geçerliliği doğrulanmıştır. Ölçek güvenirliği, iç tutarlık kat sayısı, açıklanan ortalama varyans, kompozit güvenirlik değerleri ve güvenirlik katsayısı kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan analizler, ölçeğin tüm alt boyutlarında 0,70'in üzerinde Cronbach's Alpha iç tutarlılık katsayısına, güvenirlik katsayısına ve kompozit güvenirlik değerine sahip olduğunu ve 0,50'nin üzerinde açıklanan ortalama varyansa sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Bu araştırma sonucunda geliştirilen ölçeğin güvenilir ve geçerli bir ölçüm aracı olduğu sonucuna varılabilir. Bu ölçek, egzersizi ertelemeye ilişkin nedenleri anlamak ve müdahale stratejileri geliştirmek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz erteleme; motivasyon; spor.

1 İnönü University, Institute of Health Sciences Malatya, Türkiye

2 İnönü University Faculty of Sport Sciences, Malatya, Türkiye

3 İnönü University, Institute of Social Sciences, Malatya, Türkiye

4 Düzce University, Faculty of Sport Sciences, Düzce, Türkiye

5 University of Nis, Faculty of sport and Physical Education, Nis, Serbia

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: İsmail İLBAK, e-mail: isma_ilbak@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 16.03.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 17.08.2025



INTRODUCTION

Procrastination, commonly described as the failure to follow through with planned actions (1), is a prevalent issue that affects an estimated 20–25% of the general population (2). Moreover, it is regarded as a significant concern due to its far-reaching consequences (Klingsieck, 2013). As a result, procrastination frequently leads to adverse effects in various aspects of life, including education, work, and personal well-being (3,4). Given these detrimental outcomes, understanding the nature of procrastination and developing effective intervention strategies have become key areas of focus in contemporary research.

Existing literature suggests that procrastination is associated with several psychological and behavioral factors, including motivation (1,5,6), self-control (7–9), depression (10,11), anxiety (10,12), and stress levels (13). Within this framework, procrastination has been conceptualized both as a general personality trait and as a domain-specific behavior (6,14). Nonetheless, to achieve a more comprehensive understanding of the underlying mechanisms of procrastination, researchers increasingly highlight the importance of studies targeting specific domains (15). In recent years, particular attention has been given to procrastination in various contexts including academics (16,17), sleep (18), and exercise (19). Despite this growing interest, research on exercise procrastination remains limited, making it challenging to fully grasp the factors contributing to this behavior.

Engaging in exercise is a multifaceted behavioral process shaped by a combination of social, personal, and environmental influences (20). People are generally more likely to engage in physical activity when they find it enjoyable, have high motivation, or experience positive emotions. Conversely, barriers such as the perceived difficulty of exercise have been found to negatively impact participation (21) while simultaneously increasing procrastination tendencies (22). Nevertheless, additional research is needed to clarify the complex mechanisms that contribute to exercise procrastination. One of the major obstacles to advancing research in this area, particularly in Türkiye, is the absence of a psychometrically sound scale tailored to the cultural and social context.

The development of a reliable and valid measurement tool specifically designed to assess exercise procrastination could serve as a crucial step in understanding this phenomenon. Such a scale would not only facilitate the measurement of procrastination tendencies related to exercise but also provide a foundation for designing intervention strategies aimed at reducing this behavior. Additionally, it would enable researchers to collect reliable data to analyze exercise habits and evaluate the broader individual and societal implications of exercise procrastination. Furthermore, by identifying key determinants of this behavior, it could contribute to the development of targeted strategies to enhance exercise participation and promote healthier lifestyles. Given these factors, the main aim of this study is to create a scale that enables a thorough exploration of the reasons behind exercise procrastination.

MATERIAL AND METHODS

Research Design

This study was a scale development research conducted through a survey design. This model focuses on describing a current or past situation without altering its conditions (23). This study received ethical approval from the İnönü University Social and Humanities Research and Publication Ethics Committee on May 30, 2024, with the approval number/decision: 11/8. Accordingly, the research was conducted in full compliance with the principles of Research and Publication Ethics. Furthermore, all participants voluntarily agreed to participate in the study by signing the "Informed Consent" form prior to their involvement.

Development of the Measurement Instrument

Scale Design and Draft Form Development: Following an extensive literature review, previous studies relevant to the subject (19,21,22) were carefully analyzed to inform the development of an initial item pool. As a result of this examination, a total of 17 items were generated and structured within a 5-point Likert scale framework.

Content Validity Assessment: During the development of this scale, content validity was evaluated using the Content Validity Ratio (CVR), a widely recognized method that translates qualitative evaluations into quantifiable measures. This approach is particularly valuable in cases where pilot applications are impractical or not yet feasible (24).

To establish content validity, five experts specializing in exercise science, physical activity, sports psychology, and measurement and evaluation were consulted. These experts rigorously evaluated the scale items, and CVR values were computed accordingly. Only items that demonstrated a positive CVR value were retained for subsequent analysis (25). Based on expert feedback, four of the 17 items (items 2, 5, 12, and 17) were revised. Additionally, four experts indicated similarities between items 1 and 3, items 7 and 10, items 9 and 12, and items 15 and 17, suggesting that one item from each pair should be removed. Consequently, items 1, 7, 9, and 15 were removed from the scale, resulting in 13 items in the revised.

Pilot Study: A pilot study was conducted to evaluate the clarity, internal consistency, and technical functionality of the draft version of the Exercise Procrastination Scale (EPS). A heterogeneous group of 30 participants, aged between 18 and 55, was selected to represent varying attitudes and behaviors toward exercise initiation. The main objective was to assess the comprehensibility, clarity, and feasibility of responding to the EPS items within the target population. Based on the feedback gathered during this phase, minor linguistic and structural adjustments were made to improve clarity and ease of understanding. Following these refinements, the final version of the EPS comprised 17 items. This pilot study also served to validate the administration process and provided a methodological foundation for subsequent analyses of the scale's validity and reliability.

Study Groups

The study groups comprise a total of 1,060 individuals aged 18–55 who do not regularly exercise. Information about the study groups is provided below.

Study Group 1: The first study group, from which data were collected for Exploratory Factor Analysis (EFA), was selected using a random sampling method. This study group comprise a total of 720 individuals, including 276 women and 444 men. The participants' ages range from 18 to 55, with 118 married and 602 single. Additionally, 252 of these individuals were employed, while 468 were not regularly employed.

Study Group 2: The second study group, from which data were collected for Confirmatory Factor Analysis (CFA), was selected using a random sampling method. This study group comprises a total of 310 individuals, 123 women and 187 men. The participants' ages range from 18 to 55, with 48 married and 262 single. Additionally, 108 of these individuals are employed, while 112 are not regularly employed.

Study Group 3: The third study group, from which data were gathered for the test-retest reliability analysis, consists of 15 women and 15 men selected using a random sampling method. A total of 30 participants were included, in accordance with the literature, which commonly accepts 30 individuals as sufficient for evaluating test-retest reliability (26,27). This sample size is considered adequate for statistically assessing the temporal stability of a measurement tool. The time interval between the test and retest applications was set as two weeks, a period frequently recommended to minimize memory effects while ensuring that the measured trait remains stable (28,29).

Statistical Analysis

All statistical analyses in the study were conducted using IBM SPSS Statistics (Version 25, Armonk, NY, USA) and AMOS (Version 24, Chicago, IL, USA), both developed by IBM Corp. Prior to the main analyses, the dataset was examined for missing values, outliers, and assumptions of normality. The normality of the data distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test, and skewness and kurtosis values (± 2) were also taken into consideration. To determine the factor structure of the scale, EFA was performed using data from the first study group. In the EFA, the principal component analysis method with varimax rotation was employed. The suitability of the data for factor analysis was evaluated using the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure and Bartlett's test of sphericity. The factor structure obtained

from the EFA was subsequently tested through CFA using data collected from the second study group. The CFA was conducted using AMOS 24 software. Model fit was assessed using several fit indices, including the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Goodness of Fit Index (GFI), Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI), Normed Fit Index (NFI), Comparative Fit Index (CFI), Incremental Fit Index (IFI), and Root Mean Square Residual (RMR). Based on the confirmed factor structure, the internal consistency reliability of the scale's subdimensions was evaluated by calculating Cronbach's alpha coefficients. In addition, convergent validity was assessed by computing Composite Reliability (CR) and Average Variance Extracted (AVE) values. To examine the temporal stability of the scale, a test-retest procedure was conducted with a subsample of 30 participants from the third study group. The scale was administered twice with a two-week interval between the applications. Pearson correlation analyses were then performed for each subdimension based on the collected data. Through this analytical process, the scale was comprehensively evaluated in terms of its validity and reliability indicator

RESULTS

Examination of the Scale's Factor Structure

An EFA was conducted using data from participants in the first study group. The KMO test yielded a value of 0.778, demonstrating that the dataset was appropriate for factor analysis. Additionally, Bartlett's test of sphericity produced a statistically significant result of 1749.794 ($p < 0.001$), further confirming the suitability of the data for factor extraction.

During the item analysis process, three items (2, 8, and 14) were removed due to low factor loadings or inadequate contribution to the overall structure. The final 10 items were effectively categorized into three distinct factors (time, motivation, anxiety). Collectively, these factors explained 69.532% of the total variance, exceeding the commonly accepted threshold of 40–60% for multifactor scales, as suggested by Çokluk et al. (30). Given this, the EFA results were thoroughly examined through various statistical measures, and the derived factor structure demonstrated strong validity, effectively capturing a significant proportion of the variance and meeting established psychometric standards for multifactor scales. The total explained variance is presented in Table 1.

Table 1. Total variance explained

Factor	Eigenvalue			Total Variance Explained			Rotated Sums of Squared Loadings		
	Total	Variance %	Cumulative %	Total	Variance %	Cumulative %	Total	Variance %	Cumulative %
1	3.795	37.949	37.949	2.354	23.537	23.537	3.795	37.949	37.949
2	1.752	17.520	55.469	2.352	23.522	47.059	1.752	17.520	55.469
3	1.406	14.064	69.532	2.247	22.473	69.532	1.406	14.064	69.532

As shown in Table 1, the 10 items are organized into three factors, each with an eigenvalue greater than 1. This aligns with Yaşlıoğlu's (31) recommendation that factors with eigenvalues greater than 1 are considered significant. Additionally, based on the Kaiser criterion (eigenvalue >

1), these factors account for 69.532% of the variance. The rotated factor loadings are 3.795 for the first factor, 1.752 for the second factor, and 1.406 for the third factor. Furthermore, the Scree Plot, which illustrates the factor loadings of the components for the exercise procrastination scale, is presented in Figure 1 below

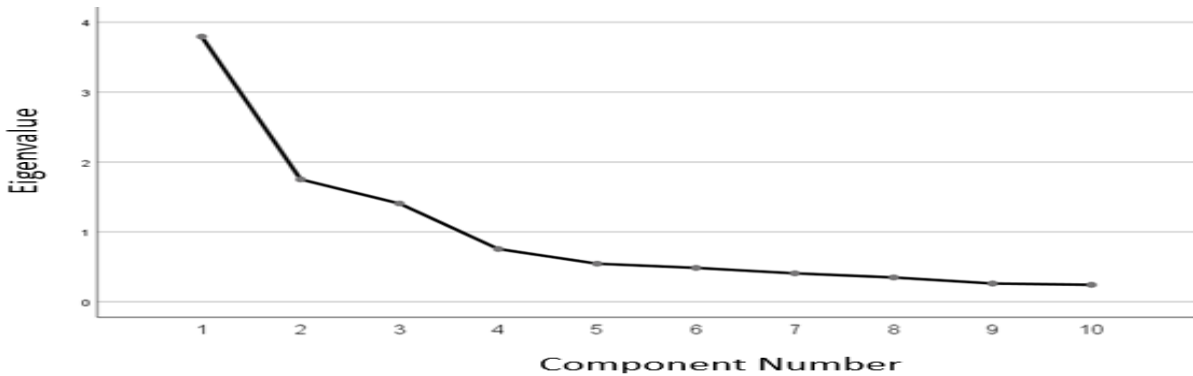


Figure 1. Scree plot graph

The results of the Rotated Component Matrix are presented in Table 2. During the rotation, Varimax and Principal Components analysis were conducted.

Table 2. Rotated component matrix

Item Number	Factor 1	Factor 2	Factor 3
1		0.713	
2		0.855	
3		0.806	
4			0.874
5			0.791
6			0.790
7	0.837		
8	0.809		
9	0.705		
10	0.615		

Upon reviewing Table 2, it is observed that the first factor includes items 7, 8, 9, and 10, the second factor comprises items 1, 2, and 3, and the third factor consists of items 4, 5, and 6. The 10 items derived from the EFA were then

administered to the second study group. In order to evaluate the underlying factor structure of the scale, a CFA was performed. The results of CFA are presented in Table 3.

Table 3. CFA results

Model Fit Index	First Order	Perfect Fit Criterion	Acceptable Fit Criterion
χ^2	83.068	$0 \leq \chi^2 \leq 2sd$	$2sd \leq \chi^2 \leq 3sd$
sd	29		
χ^2/sd	2.864	$0 \leq \chi^2/sd \leq 2$	$2 \leq \chi^2/sd \leq 3$
p	0.000	$0.05 \leq p \leq 1.00$	$0.01 \leq p \leq 0.05$
RMSEA	0.078	$0.00 \leq RMSEA \leq 0.05$	$0.05 \leq RMSEA \leq 0.08$
GFI	0.950	$0.95 \leq GFI \leq 1.00$	$0.90 \leq GFI \leq 0.95$
AGFI	0.905	$0.90 \leq AGFI \leq 1.00$	$0.85 \leq AGFI \leq 0.90$
NFI	0.940	$0.95 \leq NFI \leq 1.00$	$0.90 \leq NFI \leq 0.95$
RMR	0.066	$0 \leq RMR \leq 0.05$	$0.05 \leq RMR \leq 0.08$
CFI	0.960	$0.95 \leq CFI \leq 1.00$	$0.90 \leq CFI \leq 0.95$
IFI	0.960	$0.95 \leq IFI \leq 1.00$	$0.90 \leq IFI \leq 0.95$

As presented in Table 3, the results of the CFA indicate that the chi-square (X^2) value stands at 83.068, with a corresponding degree of freedom (df) of 29, yielding an X^2/df ratio of 2.864. The analysis further reveals a p-value of <0.001 while other fit indices are reported as follows: RMSEA = 0.078, GFI = 0.950, AGFI = 0.905, NFI = 0.940, RMR = 0.066, CFI = 0.960, and IFI = 0.960. These statistical indicators suggest that the X^2/df ratio, RMSEA, NFI, and RMR values fall within the acceptable fit range, whereas the GFI, AGFI, CFI, and IFI values demonstrate an excellent fit. Collectively, these findings confirm that the model meets the fit criteria as established by various researchers (32,33).

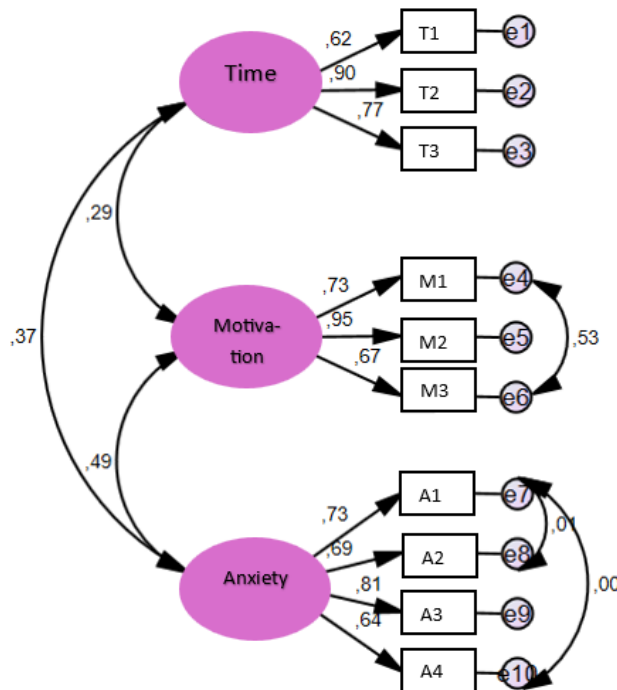


Figure 2. Standardized factor loadings of scale items resulting from CFA

Table 5. Item analysis results

Number of Items	Standardized Factor Loadings (β_1)	R2 (β_2)	Standard Error
1	0.618	0.93	0.085
2	0.903	0.26	0.079
3	0.766	0.56	0.070
4	0.732	0.85	0.121
5	0.951	0.14	0.135
6	0.674	0.84	0.100
7	0.732	0.71	0.095
8	0.689	0.81	0.088
9	0.814	0.47	0.074
10	0.637	0.95	0.094

An examination of Table 5 reveals that the β_1 values for the ten items fall within the range of 0.618 to 0.951, while β_2 values span from 0.14 to 0.95. Additionally, the standard error values fluctuate between 0.070 and 0.135. The findings derived from the factor analysis confirm that the exercise procrastination scale satisfies the established validity criteria, as outlined in previous research (32).

Scale Reliability

To assess the reliability of the scale, several statistical indicators were analyzed, including the internal consistency coefficient, average variance extracted (AVE), composite reliability (CR) values, and the overall reliability coefficient. Furthermore, to reinforce the reliability evaluation, the scale was administered to a subset of 30 participants from the third study group at 30-day intervals through the test-retest method.

The reliability analysis revealed that for the time sub-dimension, the Cronbach's alpha coefficient was calculated as $\alpha = 0.847$, with an AVE value of 0.59 and a CR value of 0.81. Similarly, in the motivation sub-dimension, the Cronbach's alpha coefficient reached $\alpha = 0.875$, while the AVE and CR values were determined as 0.63 and 0.83, respectively. In the case of the anxiety sub-dimension, the corresponding values were $\alpha = 0.809$ for Cronbach's alpha, 0.52 for AVE, and 0.81 for CR. Scholars highlight that for a reliable scale, CR values must consistently exceed AVE values (31). Additionally, internal consistency coefficients should be at least 0.70 to be deemed acceptable (23,32). The obtained results confirm that these benchmarks were met, affirming the reliability of the scale.

Moreover, the test-retest method was utilized to determine the stability of the scale over time by examining the reliability coefficients of the collected data. The analysis indicated that the reliability coefficient stood at 0.80 for the time sub-dimension, 0.76 for motivation, and 0.82 for anxiety. These findings strongly suggest that the scale exhibits a high level of reliability, demonstrating its consistency across different time points.

CONCLUSION

This study was carried out with the primary aim of developing a scale to enable a thorough investigation of the factors contributing to exercise procrastination. To achieve this, an initial draft was carefully created based on a comprehensive review of the relevant literature. The draft was then presented to a panel of five experts for evaluation, where they assessed its clarity and scope to ensure its completeness.

The results confirmed that the items demonstrated uniqueness while maintaining a homogeneous structure. Furthermore, an examination of the data's suitability for EFA indicated that the KMO measure and Bartlett's test values met the required adequacy thresholds. Item analysis subsequently revealed a three-factor structure, which together accounted for 69.532% of the total variance, with eigenvalues exceeding the 1.0 threshold.

The CFA results further substantiated the scale's robustness. Indicators such as the X^2/df ratio, RMSEA, NFI, and RMR were within acceptable limits. Moreover, GFI, AGFI, CFI, and IFI values reflected an excellent model fit. These findings collectively affirmed the validity of the 10-item exercise procrastination scale.

Regarding the scale's reliability, internal consistency was assessed through the examination of Cronbach's alpha, AVE, and CR values. Employing the test-retest method, the findings demonstrated that the Cronbach's alpha coefficients for the sub-dimensions of time, motivation, and anxiety were $\alpha = 0.847$, $\alpha = 0.875$, and $\alpha = 0.809$,

respectively. Similarly, the CR values for these dimensions were reported as 0.81, 0.83, and 0.81, respectively, while the AVE values stood at 0.59 for time, 0.63 for motivation, and 0.52 for anxiety. Collectively, these results provide strong evidence of the scale's internal consistency and reliability as a measurement instrument. The overall findings of the research confirm that the newly developed scale is both valid and reliable for evaluating the underlying factors related to exercise procrastination. Structurally, the scale comprises three distinct sub-dimensions: time, motivation, and anxiety. The finalized version consists of 10 items, none of which are reverse-coded. Specifically, the time and motivation sub-dimensions each include three items, while the anxiety sub-dimension comprises four items. The scale uses a 5-point Likert format, with scores ranging from a minimum of 10 to a maximum of 50. Higher scores suggest a stronger tendency toward exercise procrastination, while lower scores indicate a reduced likelihood of procrastination in this context.

The Turkish version of the scale can be found in Appendix 1, while the English version is provided in Appendix 2. Since the original scale was developed in Turkish, researchers intending to use the English version are advised to conduct construct validity and reliability analyses before implementation.

Authors's Contributions: Idea/Concept: İ.İ., A.Y.; Design: İ.İ., M.A.; Data Collection and/or Processing: Z.İ.K., S.D.; Analysis and/or Interpretation: M.A., S.S.; Literature Review: İ.İ., A.Y., S.S.; Writing the Article: İ.İ., M.A., A.Y.; Critical Review: Z.İ.K., S.D.

REFERENCES

1. Steel P. The nature of procrastination: a meta-analytic and theoretical review of quintessential self-regulatory failure. *Psychol Bull.* 2007;133(1):65-94.
2. Ferrari JR, Díaz-Morales JF, O'Callaghan J, Díaz K, Argumedo D. Frequent behavioral delay tendencies by adults: international prevalence rates of chronic procrastination. *J Cross-Cult Psychol.* 2007;38(4):458-64.
3. Kim KR, Seo EH. The relationship between procrastination and academic performance: a meta-analysis. *Pers Individ Dif.* 2015;82:26-33.
4. Sanecka E. Psychopathy and procrastination: triarchic conceptualization of psychopathy and its relations to active and passive procrastination. *Curr Psychol.* 2022;41(2):863-76.
5. Brownlow S, Reasinger RD. Putting off until tomorrow what is better done today: academic procrastination as a function of motivation toward college work. *J Soc Behav Pers.* 2000;15(5):15-34.
6. Lay CH. At last, my research article on procrastination. *J Res Pers.* 1986;20(4):474-95.
7. Dietz F, Hofer M, Fries S. Individual values, learning routines and academic procrastination. *Br J Educ Psychol.* 2007;77(4):893-906.
8. Kühnel J, Bledow R, Kuonath A. Overcoming procrastination: time pressure and positive affect as compensatory routes to action. *J Bus Psychol.* 2023;38(4):803-19.
9. Wolters CA. Understanding procrastination from a self-regulated learning perspective. *J Educ Psychol.* 2003;95(1):179-87.
10. Flett GL, Blankstein KR, Martin TR. Procrastination, negative self-evaluation, and stress in depression and anxiety. In: Ferrari JR, Johnson JL, McCown WG, editors. *Procrastination and task avoidance: theory, research, and treatment.* Boston: Springer; 1995. p. 137-67.
11. Solomon LJ, Rothblum ED. Academic procrastination: frequency and cognitive-behavioral correlates. *J Couns Psychol.* 1984;31(4):503-9.
12. Spada MM, Hiou K, Nikcevic AV. Metacognitions, emotions, and procrastination. *J Cogn Psychother.* 2006;20(3):319-26.
13. Jackson T, Weiss KE, Lundquist JJ. Does procrastination mediate the relationship between optimism and subsequent stress? *J Soc Behav Pers.* 2000;15(5):203-12.
14. Milgram N, Mey-Tal G, Levison Y. Procrastination, generalized or specific, in college students and their parents. *Pers Individ Dif.* 1998;25(2):297-316.
15. Klingsieck KB. Procrastination in different life-domains: is procrastination domain specific? *Curr Psychol.* 2013;32(2):175-85.
16. Kim S, Fernandez S, Terrier L. Procrastination, personality traits, and academic performance: when active and passive procrastination tell a different story. *Pers Individ Dif.* 2017;108:154-7.
17. Zanjani S, Yunlu DG, Beigh JNS. Creative procrastinators: mapping a complex terrain. *Pers Individ Dif.* 2020;154:109640.
18. Kroese FM, Nauts S, Kamphorst BA, Anderson JH, de Ridder DTD. Bedtime procrastination: a behavioral perspective on sleep insufficiency. In: Sirois FM, Pychyl TA, editors. *Procrastination, health, and well-being.* San Diego: Elsevier Academic Press; 2016. p. 93-119.
19. Kelly SM, Walton HR. "I'll work out tomorrow": the procrastination in exercise scale. *J Health Psychol.* 2021;26(13):2613-25.
20. Pan Y, Lin M. Dynamic leakage aware power management with procrastination method. 2009 Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering; 2009; St. John's. Piscataway (NJ): IEEE; 2009. p. 247-51.
21. Trost SG, Owen N, Bauman AE, Sallis JF, Brown W. Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(12):1996-2001.
22. Sirois FM. Out of sight, out of time? A meta-analytic investigation of procrastination and time perspective. *Eur J Pers.* 2014;28(5):511-20.
23. Büyükoztürk Ş. Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı. 1st ed. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık; 2007.
24. Yurdugül H. Using content validity indexes for content validity in scale development studies. XIV. Ulusal Eğitim Bilimleri Kongresi; Denizli: Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi; 2005. p. 1-6.

25. Veneziano L. A method for quantifying content validity of health-related questionnaires. *Am J Health Behav.* 1997;21(1):67-70.
26. Büyüköztürk Ş. Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık; 2018.
27. Tavşancıl E. Tutumların ölçülmesi ve SPSS ile veri analizi. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2002.
28. Özdamar K. Paket programlar ile istatistiksel veri analizi: MINITAB 16 – IBM SPSS 21. Eskişehir: Nisan Kitabevi; 2013.
29. DeVellis RF, Thorpe CT. Scale development: theory and applications. 5th ed. Thousand Oaks (CA): SAGE Publications; 2021.
30. Çokluk Ö, Şekercioğlu G, Büyüköztürk Ş. Sosyal bilimler için çok değişkenli istatistik: SPSS ve LISREL uygulamaları. 2nd ed. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık; 2014.
31. Yaşlıoğlu MM. Sosyal bilimlerde faktör analizi ve geçerlilik: keşfedici ve doğrulayıcı faktör analizlerinin kullanılması. *İstanbul Üniv İşletme Fak Derg.* 2017;46:74-85.
32. Bayram N. SPSS ile veri analizi. İstanbul: Ezgi Kitabevi; 2004.
33. Erkorkmaz U, Etikan I, Demir O, Özdamar K, Sanisoglu Y. Confirmatory factor analysis and fit indices: review. *Türkiye Klin J Med Sci.* 2013;33:210-23.

APPENDIX 1. Exercise Procrastination Scale Turkish Version

		Tanamam Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tanamam Katılıyorum
	Zaman					
1.	Egzersiz yapmak için uygun zaman bulamıyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
2.	Egzersiz yapmak için bir plan yapmakta zorlanıyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
3.	Egzersiz yaparak vaktimi boşa harcadığımı düşünüyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Motivasyon					
4.	Egzersiz yapmak bana keyif vermiyor.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
5.	Egzersiz yapmak önceliklerim arasında değil.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
6.	Egzersiz yapmanın gereksiz olduğunu düşünüyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Kaygı					
7.	Egzersiz esnasında yaralanmaktan çekiniyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
8.	Egzersiz esnasında başkalarının bana bakmasından çekiniyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
9.	Egzersiz programındaki hareketleri doğru formda uygulayamamaktan çekiniyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
10.	Egzersiz yaptıktan sonra oluşan yorgunluğun günlük işlerimi aksatmasından çekiniyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

Not: Geliştirilen bu ölçek, yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve bu doğrultuda yazarlardan ayrıca izin alınmasına gerek olmadan kullanılabilir.

APPENDIX 2. Exercise Procrastination Scale English Version

		Strongly Disagree	Disagree	Neutral	Agree	Strongly Agree
	Time					
1.	I can't find the right time to exercise.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
2.	I find it difficult to make a plan for exercising.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
3.	I think exercising is a waste of my time.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Motivation					
4.	Exercising does not bring me any pleasure.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
5.	I think exercising is unnecessary.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
6.	I don't have enough motivation to exercise.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Anxiety					
7.	I am afraid of getting injured while exercising.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
8.	I am afraid of others watching me while I exercise.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
9.	I am afraid of not performing the exercises correctly in the workout program.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
10.	I am afraid that the fatigue after exercising will disrupt my daily tasks.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

Not: This scale has been developed for scientific purposes and can be used without obtaining permission from the author

Serebral Palsili Çocuklarda Çocuk ve Bakım Veren Özellikleri ile Bakım Verenin Yorgunluk ve Yaşam Kalitesi Parametreleri Arasındaki İlişki

Sezen TEZCAN ¹, Eylem TÜTÜN YÜMİN ¹, Seda AYAZ TAŞ ¹

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı ambule olan ve olmayan Serebral Palsili (SP) çocuklarda, çocuk ve bakım verenin sosyodemografik özelliklerine göre bakım verenin yorgunluk ve yaşam kalitesini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya SP tanısı almış 60 çocuk ve bakım veren dahil edildi. SP'li çocukların ve bakım verenlerin sosyodemografik bilgileri kaydedildikten sonra çocukların kaba motor fonksiyon düzeyleri Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi'ne (KMFSS) göre sınıflandırıldı. KMFSS seviye 1, 2 ve 3 olanlar ambule, seviye 4 ve 5 olanlar ambule olmayan olarak gruplandırıldı. Çocukların fonksiyonel bağımsızlık düzeyleri Çocuklar için Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçütü (ÇİFBÖ) ile, bakım verenin yorgunluk düzeyi, Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (YŞÖ) ile; ağrı, fiziksel aktivite, enerji düzeyi, uyku, sosyal izolasyon, emosyonel reaksiyonlar gibi yaşam kalitesi parametreleri Nottingham Sağlık Profili (NSP) ile değerlendirildi.

Bulgular: Ambule grupta bakım verenin yorgunluk düzeyi ile çocuğun fizyoterapi alma yılı ($r=0,333$, $p=0,038$,) ve yaşı ($r=0,406$, $p=0,010$) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı. Ambule olmayan grupta bakım verenin yaşı ($r=0,500$, $p=0,021$), vücut kitle indeksi ($r=0,748$, $p<0,001$), çocuğun yaşı ($r=0,500$, $p=0,021$), çocuğun fizyoterapi alma yılı ($r=0,459$, $p=0,036$) ile bakım verenin yorgunluk düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı. Ambule olmayan grupta çocuğun fizyoterapi alma yılı ile bakım verenin NSP puanları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r=0,437$, $p=0,047$).

Sonuç: Ambule olan ve olmayan SP'li çocuğa bakım verenlerde, çocuğun fizyoterapi alma yılı ile bakım verenin yorgunluk düzeyi ilişkilidir. Ambule olmayan çocuklarda çocuğun yaşının, vücut kitle indeksinin, fizyoterapi alma yılının bakım verenin ağrısı, sosyal izolasyonu ve yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Serebral palsi, bakım veren, yorgunluk, yaşam kalitesi.

Relationship Between Child, Caregiver Characteristics and Caregiver Fatigue and Quality of Life Parameters in Children with Cerebral Palsy

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to examine caregiver fatigue and quality of life in children with cerebral palsy (CP) with and without ambulation according to the sociodemographic characteristics of the child and caregiver.

Material and Methods: 60 children with CP and their caregivers included in the study. After sociodemographic information of children with CP and caregivers were recorded, gross motor function levels of individuals were classified according to Gross Motor Classification System (GMFCS). GMFCS levels I and II were grouped as ambulatory, and levels III, IV and V as non-ambulatory. Functional independence levels of children were assessed with Functional Independence Measure for Children (weeFIM), fatigue level of caregivers was assessed with Fatigue Severity Scale (FSS), and quality of life parameters including pain, physical activity, energy level, sleep, social isolation, and emotional reactions were assessed with Nottingham Health Profile (NHP).

Results: In the ambulatory group, there was a statistically significant positive correlation between the fatigue level of the caregiver and the duration of the child's participation in the physiotherapy ($r=0.333$, $p=0.038$,) and age ($r=0.406$, $p=0.010$). In the non-ambulatory group, there was a statistically significant positive correlation between the caregiver's age ($r=0.500$, $p=0.021$), body mass index ($r=0.748$, $p<0.001$), child's age ($r=0.500$, $p=0.021$), duration of the child's participation in the physiotherapy ($r=0.459$, $p=0.036$) and fatigue level of the caregiver. In the non-ambulatory group, there was a statistically significant positive correlation between the duration of the child's participation in physiotherapy and the caregiver's NHP scores ($r=0.437$, $p=0.047$).

Conclusion: In caregivers of ambulatory and non-ambulatory children with CP, duration of the child's participation in physiotherapy is associated with the caregiver's fatigue level. In non-ambulant children, it was concluded that the child's age, body mass index, and duration of the child's participation in the physiotherapy were associated with the caregiver's pain, social isolation and quality of life.

Keywords: Cerebral palsy, caregiver, fatigue, quality of life.

GİRİŞ

Serebral Palsi (SP) çocukluk çağı engelliliğinin en yaygın nedenidir. Yüksek gelirli ülkelerde prevalansı 1000 canlı doğumda yaklaşık 1,6 olan SP, gelişmekte olan fetal ya da infant beyninde meydana gelen ilerleyici olmayan çocuklarda aktivite limitasyonuna neden olan postür ve hareket gelişimindeki kalıcı bozukluklar olarak tanımlanmaktadır (1,2). Üst motor nöron bozukluğunun bir sonucu olarak meydana gelen SP'de etkilenim seviyesine bağlı olarak değişen derecelerde motor bozukluklar ve bunlara eşlik eden farklı sistemleri etkileyen bir dizi sorun görülmektedir (3,4).

SP gibi kronik engelli çocuklara birincil bakım veren kişiye zorlu görevler düşmektedir. Kronik engelli bir çocuğun bakımı ile ilgilenmek çocuğu kaldırmak, transferini sağlamak, giydirmek, banyo yaptırmak, yemek yedirmek, uyutmak gibi birçok faaliyeti gerektirmektedir. Çocuk büyüdükçe boy ve vücut ağırlığı da artmakta ve bakım veren açısından fiziksel yük de artmaktadır. Tüm bu faaliyetlerin uzun yıllar yapıldığı düşünüldüğünde çocuğun bakımından birebir sorumlu bakım verenin sadece fiziksel sağlığını değil uyku kalitesini, sosyal yaşantısını, yorgunluk düzeyini emosyonel durumunu da olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürebilmektedir (5,6).

Bakım verenin, SP'li çocuğun rehabilitasyonunda kilit bir rolü vardır ve ihtiyaçları için bir destek merkezidir. Gün boyunca uzun süreler çocukları ile yoğun bir şekilde ilgilenen bakım veren yorgun olmakta, fiziksel ve mental iyilik halleri olumsuz etkilenmektedir. Dolayısıyla bakım verenin bakımından sorumlu olduğu çocuk da bu durumdan olumsuz etkilenebilmektedir (7). Literatür incelendiğinde SP'li çocuğa bakım verenlerde artan yorgunluk düzeyi görüldüğü, yorgunluk düzeyinin çocuğun yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu ve göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (8,9).

Literatür incelendiğinde çocuğun motor seviyesinin bakım verenin yorgunluk ve yaşam kalitesini etkileyip etkilemediği ile ilgili çalışmalar az da olsa mevcuttur (9–12). Bununla beraber çocuğun rehabilitasyon sürecine yönelik fiziksel ve sosyodemografik bilgileriyle ebeveynin yorgunluk ve yaşam kalitesini araştıran çalışmalar mevcuttur (13,14). Bu çalışma, ambule olan ve olmayan SP'li çocuklarda, çocuk ve bakım verenin sosyodemografik özelliklerine göre bakım verenin yorgunluk ve yaşam kalitesini incelemek amacıyla planlandı. Çalışma sonucunda elde edilecek olan bulguların, SP'li çocuklara bakım verenlere gerekli desteğin sağlanması için uygun müdahale stratejilerinin geliştirilmesi ve sağlık profesyonellerinin, bakım

süreçlerinde bakım verenleri daha bilinçli bir şekilde yönlendirmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, özel eğitim ve rehabilitasyon merkezlerinde fizyoterapi ve rehabilitasyon programına devam eden SP tanısı almış 60 çocuk ve bakım veren dahil edildi. Örneklem büyüklüğü G*Power 3.1 güç analiz programı ile hesaplandı. Yapılan güç analizine göre %80 çalışma gücünde, %5 hata düzeyinde, 0.32 etki büyüklüğü ile gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü 56 olarak hesaplandı. Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2023/415). Çalışmaya dâhil edilen bireyler dâhil edilme kriterlerine uygun ve gönüllülük esasına göre seçildi. Dahil edilme kriterleri çalışmaya katılmaya gönüllü olmak, SP tanısı almış çocuğa sahip olmak, bir özel eğitim ve rehabilitasyon kuruluşunda fizyoterapi ve rehabilitasyon programına devam etmek, çocuğun bakımıyla ilgilenen bakım verene ulaşabilmektir. SP dışında bir tanıya sahip olan çocukların bakım verenleri, SP'ye ek olarak herhangi bir nörolojik problemi olan çocukların bakım verenleri ve çocuğun bakımı ile ilgilenen birden fazla kişi olan çocuklar ve bakım verenleri dışlandı.

Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan onam alındı. SP'li çocukların ve bakım verenlerin sosyodemografik bilgileri kaydedildikten sonra bakım verenin yorgunluk düzeyleri, Yorgunluk Şiddeti Ölçeği ile; ağrı, fiziksel aktivite, enerji düzeyi, uyku, sosyal izolasyon, emosyonel reaksiyonlar gibi yaşam kalitesi parametreleri Nottingham Sağlık Profili (NSP) ile değerlendirildi.

Sosyodemografik Veri Formu

SP'li çocukların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), fizyoterapi programına katılma yılı, bakım verenin ise yaş, öğrenim durumu, meslek, medeni durum, VKİ bilgileri kaydedildi.

Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi (KMFSS)

SP'li çocuklar için geliştirilmiş bir sınıflama sistemidir. 5 seviyeden oluşmakta olup seviye 1'deki çocuklar en iyi mobilite düzeyine sahipken seviye 5' deki çocuklar kendi başlarına mobilitelerini sağlayamayıp tamamen bağımlıdırlar KMFSS seviye 1 düzeyindeki bireyler kısıtlama olmaksızın, Seviye 2 düzeyindeki bireyler kısıtlamalarla, Seviye 3 düzeyindeki bireyler ise elle tutulan hareketlilik araçlarını kullanarak yürüyebilirler. Seviye 4 düzeyindeki bireylerin kendi kendine yapabildiği hareketler sınırlı iken seviye 5 düzeyindeki bireyler elle itilen tekerlekli sandalyede taşınırlar (15,16). Çalışma kapsamında KMFSS seviyeleri göz önüne alınarak çalışmaya dahil edilen KMFSS seviyesi 1, 2 ve 3 olan bireyler ambule, seviye 4 ve 5 olanlar ise ambule olmayan olarak gruplandırıldı.

Çocuklar için Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçütü (ÇİFBÖ)

Çocuklarda günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) bağımsızlık seviyesini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir ve 6 alt bölümden oluşur (kendine bakım, sfinkter kontrolü, mobilite, lokomasyon, iletişim ve sosyal iletişim). Her alt bölüm kendi içinde aktiviteleri içeren alt bölümlere ayrılmıştır. 7 puan çocuğun GYA'da tamamen bağımsız olduğunu ifade ederken 1 puan tam bağımlı olduğunu ifade eder. En yüksek alınabilecek puan 126 olup

puan arttıkça bağımsızlık düzeyi artmaktadır. Değerlendirmeden alınabilecek en yüksek puan 126'dır (17). Aybay ve ark. (2007) tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılan aracın, Tur ve ark. (2009) tarafından SP'li çocuklar için geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (18,19).

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)

9 sorudan oluşan Likert tipinde bir ölçektir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 63'dür. Toplam puanın yüksek olması yorgunluk şiddetinin artmış olduğunu göstergesidir. Puanı 4'den küçük olan bireyler "yorgun değil" ve 4'den büyük olan bireyler "yorgun" şeklinde değerlendirilir (20). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (21,22).

Nottingham Sağlık Profili (NSP)

Nottingham Sağlık Profili (NSP) bireylerin yaşam kalitesini değerlendiren geçerli ve güvenilir bir araçtır. NSP, 6 alt boyutta yer alan toplamda 38 maddeden ve oluşmaktadır: Enerji, ağrı, emosyonel reaksiyonlar, uyku, sosyal izolasyon ve fiziksel aktivite alt alanları bulunmaktadır. Her bir alan 0-100 arası puanlanmakta olup 0 puan en iyi sağlık durumunu, 100 puan en kötü sağlık durumunu gösterir (23). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Küçükdeveci ve ark. tarafından 2000 yılında yapılmıştır (24).

İstatistiksel Analiz

Verilerin kodlanması ve değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 26 paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov Testi kullanıldı. Sosyodemografik verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler; sayısal veriler için ortalama $\pm$ standart sapma; kategorik veriler için sayı ve yüzde (%) olarak verildi. İki bağımsız grup ortalamasının karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde "Pearson korelasyon katsayısı" kullanıldı. Pearson korelasyon katsayıları zayıf (0.10-0.39), orta (0.40-0.69), güçlü (0.7-0.89) veya çok güçlü (0.9-1.0) olarak sınıflandırılmıştır (25). Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $10,83 \pm 7,01$ yıl olan 60 SP'li çocuk ve yaş ortalaması $40,35 \pm 8,78$ yıl olan 60 bakım veren dahil edildi. Dahil edilen çocukların ve bakım verenlerinin sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Ambule olan ve olmayan gruplar, sosyodemografik özellikler bakımından karşılaştırıldığında; sadece bakım veren VKİ bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p = 0,039$). Diğer sosyodemografik özellikler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Çocukların ve bakım verenlerin sosyodemografik özellikleri (n = 60)

		Ort $\pm$ SS	Minimum-Maksimum
Çocuk yaş (yıl)		10,83 $\pm$ 7,01	3-30
Bakım veren yaş (yıl)		40,35 $\pm$ 8,78	25-65
Çocuk VKİ (kg/cm ²)		17,2 $\pm$ 5,16	7,69-32,51
Bakım veren VKİ (kg/cm ²)		28,16 $\pm$ 6,51	17,67-48,89
Fizyoterapi alma süresi (yıl)		8,80 $\pm$ 6,17	1-25
		n	%
Çocuk cinsiyet	Kız	31	51,7
	Erkek	29	48,3
KMFSS grup	Ambule (Seviye 1-2-3)	39	65
	Ambule olmayan (Seviye 4-5)	21	35
Bakım veren medeni durum	Evli	53	88,3
	Bekar	1	1,7
	Diğer	6	10
Bakım veren eğitim seviyesi	Okuryazar	2	3,3
	İlkokul	22	36,7
	Ortaokul	2	3,3
	Lise	21	35
	Üniversite	13	21,7

Kısaltmalar: KMFSS: Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Tablo 2. Ambule olan ve olmayan grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Ambule (n=39) Ort $\pm$ SS	Ambule olmayan (n=21) Ort $\pm$ SS	p
Bakım veren yaş (yıl)	39,10 $\pm$ 8,67	42,66 $\pm$ 8,72	0,135
Fizyoterapi alma süresi (yıl)	7,71 $\pm$ 5,74	10,80 $\pm$ 6,56	0,064
Çocuk yaş (yıl)	9,74 $\pm$ 6,29	12,85 $\pm$ 7,96	0,102
Çocuk VKİ (kg/cm ²)	17,81 $\pm$ 5,48	16,21 $\pm$ 4,46	0,256
Bakım veren VKİ (kg/cm ²)	26,89 $\pm$ 5,04	30,51 $\pm$ 8,24	0,039*

* $p < 0,05$. Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Ambule olan ve olmayan gruplar fonksiyonel bağımsızlık düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında; ÇİFBÖ motor, ÇİFBÖ kognitif ve ÇİFBÖ total skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0,000$). Gruplar arasında YŞÖ, NSP ve VAS skorları arasında fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Ambule olan ve olmayan grupların ÇİFBÖ, NSP ve YŞÖ puanlarının karşılaştırılması

		Ambule (n=39) Ort $\pm$ SS	Ambule olmayan (n=21) Ort $\pm$ SS	p
ÇİFBÖ	Motor	66,2 $\pm$ 21,37	18,66 $\pm$ 9,92	$p < 0,001$
	Kognitif	25,15 $\pm$ 10,66	11,7 $\pm$ 9,49	$p < 0,001$
	Toplam	91,41 $\pm$ 29,69	30,38 $\pm$ 18,49	$p < 0,001$
NSP	Ağrı	37,41 $\pm$ 32,36	25,84 $\pm$ 31,60	0,188
	Fiziksel Aktivite	15,20 $\pm$ 17,81	12,59 $\pm$ 13,66	0,562
	Enerji	47,24 $\pm$ 39,90	30,51 $\pm$ 36,91	0,118
	Uyku	39,03 $\pm$ 33,93	29,23 $\pm$ 26,67	0,257
	Sosyal izolasyon	11,71 $\pm$ 21,81	13,26 $\pm$ 22,83	0,796
	Emosyonel Reaksiyonlar	28,57 $\pm$ 34,35	15,19 $\pm$ 22,96	0,115
	Toplam	179,59 $\pm$ 137,28	126,68 $\pm$ 105,57	0,130
YŞÖ		40,48 $\pm$ 13,22	37,76 $\pm$ 17,78	0,503

t testi * $p < 0,05$. ÇİFBÖ: Çocuklar için Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçütü. YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, NSP: Nottingham Sağlık Profili, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Ambule grupta çocuğun fizyoterapi alma süresi ve bakım verenin yorgunluk düzeyi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($r=0,333$, $p=0,038$). Çocuğun yaşı ile bakım verenin yorgunluk düzeyi arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($r=0,406$, $p=0,010$) (Tablo 4). Ambule olmayan grupta bakım verenin yaşı ile yorgunluk ($r=0,500$, $p=0,021$), ağrı ($r=0,527$, $p=0,014$) ve fiziksel aktivite ($r=0,0525$, $p=0,015$) alanlarında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. Bakım verenin VKİ değerleri ile yorgunluk düzeyi arasında pozitif yönde güçlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($r=0,748$, $p<0,001$).

Bakım verenin VKİ değerleri ile fiziksel aktivite parametresi arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($r=0,540$, $p=0,012$). Çocuğun VKİ değeri ile bakım verenin ağrı parametresi arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($r=0,549$, $p=0,010$). Çocuğun fizyoterapi alma süresi ile bakım verenin yorgunluk düzeyi ($r=0,459$, $p=0,036$), ağrı ($r=0,516$, $p=0,017$), sosyal izolasyon ($r=0,464$, $p=0,034$) ve toplam skorları ($r=0,437$, $p=0,047$) arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (Tablo 5).

Tablo 4. Ambule olan grupta sosyodemografik veriler ile yorgunluk ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki

		YŞÖ	NSP Ağrı	NSP Fiziksel aktivite	NSP Enerji	NSP Uyku	NSP Sosyal izolasyon	NSP Emosyonel reaksiyonlar	NSP Toplam
Bakım veren yaş (yıl)	r	0,125	0,051	0,306	-0,070	-0,035	-0,160	-0,073	-0,038
	p	0,449	0,760	0,058	0,670	0,830	0,331	0,660	0,820
Çocuk yaş (yıl)	r	0,406*	0,250	0,235	0,207	0,074	0,053	0,270	0,293
	p	0,010	0,124	0,149	0,206	0,654	0,747	0,097	0,070
Bakım veren VKİ (kg/cm ²)	r	0,151	0,245	0,185	0,242	0,139	0,260	0,164	0,234
	p	0,359	0,133	0,259	0,138	0,400	0,109	0,320	0,152
Çocuk VKİ (kg/cm ²)	r	0,224	0,185	0,192	0,085	0,110	0,254	0,213	0,217
	p	0,170	0,260	0,241	0,605	0,504	0,118	0,194	0,185
Fizyoterapi alma süresi (yıl)	r	0,333*	0,290	0,238	0,249	0,037	0,083	0,219	0,314
	p	0,038	0,073	0,145	0,126	0,824	0,614	0,181	0,052
ÇİFBÖ toplam	r	0,159	0,030	0,056	0,072	0,044	-0,011	0,026	0,053
	p	0,334	0,855	0,735	0,662	0,790	0,946	0,875	0,749

Pearson korelasyon analizi, * $p<0,05$. Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi, ÇİFBÖ: Çocuklar için Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçütü. YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, NSP: Nottingham Sağlık Profili

Tablo 5. Ambule olmayan grupta sosyodemografik veriler ile yorgunluk ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki

		YŞÖ	NSP Ağrı	NSP Fiziksel aktivite	NSP Enerji	NSP Uyku	NSP Sosyal izolasyon	NSP Emosyonel reaksiyonlar	NSP Toplam
Bakım veren yaş (yıl)	r	0,500*	0,527*	0,525*	-0,011	-0,179	0,267	-0,150	0,133
	p	0,021	0,014	0,015	0,964	0,437	0,242	0,516	0,564
Çocuk yaş (yıl)	r	0,456*	0,483*	0,404	0,122	0,090	0,387	0,124	0,333
	p	0,038	0,027	0,070	0,598	0,697	0,083	0,592	0,140
Bakım veren VKİ (kg/cm ²)	r	0,748**	0,336	0,540*	-0,060	-0,107	0,151	-0,226	0,099
	p	0,000	0,136	0,012	0,795	0,644	0,512	0,324	0,670
Çocuk VKİ (kg/cm ²)	r	0,336	0,549**	0,358	0,125	0,277	0,237	0,179	0,312
	p	0,103	0,010	0,111	0,588	0,224	0,300	0,436	0,168
Fizyoterapi alma süresi (yıl)	r	0,459*	0,516*	0,387	0,243	0,237	0,464*	0,196	0,437*
	p	0,036	0,017	0,083	0,289	0,302	0,034	0,395	0,047
ÇİFBÖ toplam	r	0,278	0,161	0,224	-0,300	-0,049	-0,066	-0,198	-0,093
	p	0,222	0,486	0,330	0,186	0,834	0,775	0,390	0,687

Pearson korelasyon analizi, * $p<0,05$. Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi, ÇİFBÖ: Çocuklar için Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçütü. YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, NSP: Nottingham Sağlık Profili

TARTIŞMA

Bu çalışmada ambule olup olmama durumlarına göre SP'li çocuklarda çocuk ve bakım veren özellikleri ile bakım verenin yorgunluk ve yaşam kalitesi parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmada SP'li çocuklarda çocuğun bakımını üstlenen birincil bakım

veren annelerdi. Çalışma sonuçlarında ambule SP'li çocuğun fizyoterapi alma yılı ve çocuğun yaşı arttıkça bakım verenin yorgunluk düzeyinin arttığı bulundu. Ambule olmayan SP'li çocuklarda çocuğun yaşı, bakım verenin yaşı, bakım verenin VKİ'si, çocuğun fizyoterapi aldığı zaman arttıkça bakım verenin yorgunluk düzeyinin

arttığı bulundu. Çocuğun yaşı, bakım verenin yaşı ve çocuğun VKİ'si arttıkça bakım verenin ağrı düzeyi arttı. Bakım verenin yaşı ve VKİ'si arttıkça fiziksel aktivite düzeyi azaldı. Çocuğun fizyoterapi alma yılı arttıkça bakım verenin sosyal izolasyonunun arttığı, yaşam kalitesinin azaldığı bulundu.

SP'li çocuğu olan ailelerde çocuğun bakımından sorumlu olan bakım veren çocuğun tüm ihtiyaçları, özel eğitimi ve rehabilitasyonu ile ilgilenmekte, dolayısıyla çocuğun tüm bakım yükünü taşımaktadır. Bakım veren tüm bu sorumlulukları yerine getirirken yorulmakta, ailedeki diğer bireylere yeterli zaman ayırmayabilmekte, ve kendini sosyal çevrelerinden ve kendi hobilerinden soyutlanabilmektedir. Sonuç olarak, bakım verenin sağlık ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenebilmektedir (5,26). Yorgunluk kişinin günlük yaşam aktivitelerini sürdürmesini engelleyen enerji eksikliği hissidir (8). Yorgunluk, yalnızca en akut ve kronik hastalıklarla değil, aynı zamanda normal, sağlıklı işlevsellik ve günlük yaşamla da ilişkili evrensel bir semptomdur (27). Yorgunluk, SP gibi nörolojik etkilenimle çocuğa sahip olan annelerin en yaygın şikayetlerinden biridir. SP gibi kronik engelli çocukların bakımını sürdüren kişinin yorgun, kaygılı ve depresif olduğu bildirilmektedir (28). Literatürde SP'li çocuklarda yorgunluğun değerlendirildiği çalışmalar olmasına rağmen çocukların birincil bakım verenlerinin yorgunluk düzeyinin değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Khayatadeh ve ark. (10) SP'li çocukların annelerinde yorgunluğu değerlendirmiş ve sağlıklı kontrollerine kıyasla daha yüksek yorgunluk seviyelerine sahip olduklarını bulmuşlardır. Agiati ve Huripah (11) SP'li çocukları olan ebeveynlerin fiziksel, duygusal ve zihinsel yorgunluk duygularıyla karakterize edilen tükenmişlik yaşadıklarını göstermiştir. Pasin ve ark. (29) SP'li çocukların annelerinde kronik yorgunluk sendromu sıklığının çok yüksek olduğu, kronik yorgunluk sendromunun varlığı ve şiddetinde en önemli faktörlerin annenin mesleki durumu ve çocuğun el becerileri olduğunu bulmuşlardır. Mohammed ve ark. (9) çalışmalarında, spastik SP türünün ve çocuğun KMFSS düzeyinin annenin yorgunluğu üzerinde büyük bir etkisi olduğunu, en büyük etkinin kuadriparetik çocuklar üzerinde, en az etkinin ise bu çocukların yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyen hemiparetik SP'li çocuklar üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Ersin ve ark. (28) yaptıkları çalışmada, kronik engelli çocuğa sahip annelerin çocuk bakımıyla ilgili bakım yükünü üstlenme yüzdesinin babalara göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada hem kronik engelli çocuğa sahip anneler hem de kontrol grubu annelerinde yorgunluk olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda da her iki grubumuz SP'li çocuğa sahip ebeveynlerdi ve bakımı üstlenen annelerdi. Çalışmamızda hem kendi kendine ambule olan hem de ambule olamayan çocukların bakım verenlerinde yorgunluk olduğu bulundu. Çocuğun ambulasyon durumundan bağımsız olarak her iki grup bakım verenlerinin de yorgun olması literatürle paralellik göstermiştir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ambule olmayan çocukların annelerinin yorgunluk puanları ambule olan çocukların annelerine göre daha yüksekti. Bu bağlamda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ambule olmayan çocuk bakım verenlerinin yorgunluğu ambule olan çocuk bakım

verenlerine göre daha yüksekti diyebiliriz. Bu da bizim için klinik olarak anlamlıydı.

Kronik engelli bir çocuğa bakım vermek çocuğun giyinmek, yemek yemek, banyo yapmak, transferini sağlamak gibi birçok ihtiyacı ile ilgilenmeyi gerektirmektedir (6,30). Bakım veren çocuğun sadece temel ihtiyaçlarını karşılamaktan ziyade onun ev dışı ortamda ihtiyaç duyduğu sağlık hizmetlerinin devamı için fiziksel ve mental bir efor harcamaktadır. Bu çok önemli ihtiyaçlardan biri de fizyoterapi ve rehabilitasyon desteğidir. Bakım verene uzun yıllar boyunca çocuğa fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmetini almak için transferini sağlamak, evde birtakım rehabilitasyon gerekliliklerini yerine getirmek gibi birçok sorumluluk düşmektedir. İster ambule olsun ister olmasın SP'li çocuklar uzun yıllar fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmeti almaktadırlar. Çalışmada hem ambule olan SP'li çocukların hem de ambule olmayan SP'li çocukların bakım verenlerinin fizyoterapi aldıkları süre arttıkça bakım verenin yorgunluğunun arttığı bulundu. Çalışmamız bu yönüyle de literatüre katkı sağlaması bakımından önemlidir. Fizyoterapi alma yılı ve annelerin yorgunluk düzeyini inceleyen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

SP'li çocuklara bakım verenler gün içerisinde uzun süreler çocuğun ihtiyaçları ile ilgilenmekte ve bu durum da bakım verenin kendi sosyal ihtiyaçlarını yeterince karşılayamamasına neden olabilmektedir (31-33). Dlamini (34) çalışmasında SP'li çocuğa bakım verenlerin bakım verme rolleri ve destek eksikliği nedeniyle kaybedilen fırsatlarla birlikte yalnızlık hissi, izole edilmiş hissetme, kendini suçlama, üzüntü ve çaresizlik duyguları yaşadıklarını belirtmiştir. Bakım verenler, sosyal etkinliklere katılamama veya diğer insanları ziyaret edememe nedeniyle kendilerini izole edilmiş hissetmiştir. Davis ve ark. (32) çalışmasında SP'li çocuğa bakım veren annelerin kendi hayatlarının arkadaşlarınınkinden çok farklı olduğunu düşündüklerini ve bu durumun genellikle arkadaş kaybına ya da sosyalleşme konusunda isteksizliğe neden olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada özellikle daha fazla bakım yükü gerektiren kendi kendine ambule olamayan çocukların bakım verenlerinin fizyoterapi alma yılı arttıkça sosyal izolasyonları da arttığı bulundu. SP'li çocukların bakım verenleri bakım yükünü azaltmak için çocuğun bir an önce kendi kendine ambule olmasını istemekte ve bu doğrultuda çoklu merkezlerden ve daha yoğun bir rehabilitasyon sürecine dahil olmaktadır (35,36). Bu nedenle çalışmamızda bulduğumuz bu sonuç uzun yıllar süren fizyoterapi ve rehabilitasyon sürecinin bakım verenin daha fazla zaman harcamasına neden olması sonucu sosyal izolasyonunu arttırmış olabileceği düşünüldü.

SP'li çocuklarda mobilite yetersizlikleri çocukların aşırı kilo alımına neden olabilmektedir. Bu durum da bakım veren için yükü arttırabilmektedir (37). SP'li çocuk yaşı arttıkça büyümekte ihtiyaçları artmakta bu durumla doğru orantılı olarak bakım verenlerin yükü de artmaktadır (38). Gökçin Eminel ve ark. (39) bağımsız yürüyemeyen SP'li bir çocuğa sahip olan bakım verenlerin daha fazla fiziksel iş yükü, bel ve boyun ağrısı ile ilişkili engellilik, üst ve alt ekstremitte disfonksiyonu, daha fazla sayıda kas-iskelet sistemi ağrı bölgesi, depresif semptomlar ve daha düşük sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi olduğunu bulmuşlardır.

Albayrak ve ark. (7) SP'li çocuklarda VKİ ölçümleri ile annelerin ağrı, depresyon düzeyi, uyku kalitesi ve yorgunluğu arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Çocuklarda daha yüksek VKİ ölçümlerinin, bakım veren için bir dezavantaj olabileceğini belirtmişlerdir. Terzi ve ark. (40) yaş olarak büyük ve fonksiyonel düzeyi yetersiz SP'li çocuğa sahip annelerde kas iskelet sistemi ağrılarının daha sık gözlemlendiğini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde ambule olmayan çocuğun VKİ'si arttıkça bakım verenin daha fazla ağrı yaşadığı belirlendi. Bu durumun bakım verenin çocuğun her türlü ihtiyacı için fiziksel destek sağlama (günlük yaşam aktiviteleri, mobilitesi vb.) zorunluluğunun olması nedeniyle meydana gelmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini “bireylerin yaşamlarındaki durumlarını içinde yaşadıkları kültür ve değerler sistemi bağlamında ve amaçları, beklentileri, standartları ve kaygılarıyla ilişkilendirerek algılamaları” olarak tanımlamaktadır. Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda SP'li çocuğa bakım verenlerde yaşam kalitesinin azaldığı görülmektedir (7,41,42). Glinac ve arkadaşlarının (42) yaptığı çalışmada SP'li çocuk anneleri ve sağlıklı çocuğa sahip annelerinin yaşam kalitesini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonuçlarında gruplar arasında SP'li çocukların annelerinin daha yaşam kalitelerinin tüm alt alanlarda sağlıklı kontrollerine göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Eker ve arkadaşlarının (43) yaptıkları çalışmada çocuğu bağımsız hareket etmeyen SP'li çocuk annelerin yaşam kalitesinin, çocuğu bağımsız hareket edebilen annelere göre daha kötü olduğunu bulmuşlardır. Terra ve ark. (44), SP'li çocukların annelerinde sağlıklı çocukların annelerine göre daha kötü bir yaşam kalitesi bildirmişlerdir. Çocukta engelin hem çocuğun hem de ailenin hayatını da etkilediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ambule ve ambule olmayan SP'li çocukların bakım verenlerinin yaşam kaliteleri arasında fark yoktu ve çalışmaya kontrol grubu dahil edilmedi. Ambule olmayan grupta çocuğun fizyoterapi alma yılı arttıkça yaşam kalitesinin azaldığı bulundu. Bu duruma çocuğun kendi kendine ambulasyonunun olmaması, daha yoğun bir rehabilitasyon sürecine dahil olması ve bununla ilişkili olarak ağrı, sosyal izolasyon gibi yaşam kalitesinin parametrelerindeki olumsuz etkilenim neden olmuş olabilir.

SONUÇ

Kendi kendine ambule olabilen ve olamayan SP'li çocukların uzun süren fizyoterapi süreçleri bakım verenlerde yorgunluk düzeyini arttırabilir. Kendi kendine ambule olamayan çocuklarda çocuğun yaşının, VKİ'sinin, fizyoterapi alma süresinin artması bakım verenin ağrısının artması, sosyal izolasyonunu azalması ile ilişkilidir ve bakım verenin yaşam kalitesini azaltabilir. Çalışmanın güçlü yönleri hem SP'li çocukların hem de bakım verenlerin özelliklerini ele alarak çok yönlü değerlendirme sunması, SP'li çocuklara bakım verenlerden toplanan verilerin sağlık profesyonellerine yol gösterici olması, elde edilen bulguların bakım verenler için erken müdahale programlarının geliştirilmesine temel oluşturabilecek olmasıdır. Bununla birlikte çalışmanın kesitsel bir tasarımı olması, öz bildirime dayalı ölçümlerin kullanılması çalışmanın limitasyonlarıdır. Gelecekteki

çalışmalarda objektif ölçüm araçlarının kullanıldığı, daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip uzun süreli takip çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: S.T., E.T.Y.; Tasarım: S.T., E.T.Y. S.A.T.; Veri Toplama ve/veya İşleme: S.T., S.A.T.; Analiz ve/veya Yorum: S.T., E.T.Y.; Literatür Taraması: S.T.; Makale Yazımı: S.T.; Eleştirel İnceleme: E.T.Y.

KAYNAKLAR

- McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, Ehlinger V, Hollung SJ, McConnell K, et al. Global prevalence of cerebral palsy: a systematic analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(12):1494-506.
- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;49(109):8-14.
- Pruitt DW, Tsai T. Common medical comorbidities associated with cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009;20(3):453-67.
- Malik BA, Zafar S, Razzaq A, Butt MA, Khan MS, Mughal S. Frequently associated problems of cerebral palsy. *Ann Punjab Med Coll.* 2007;1(2):14-8.
- Ones K, Yilmaz E, Cetinkaya B, Caglar N. Assessment of the quality of life of mothers of children with cerebral palsy (primary caregivers). *Neurorehabil Neural Repair.* 2005;19(3):232-7.
- Liu F, Shen Q, Huang M, Zhou H. Factors associated with caregiver burden among family caregivers of children with cerebral palsy: a systematic review. *BMJ Open.* 2023;13(4):e065215.
- Albayrak I, Biber A, Çalışkan A, Levendoglu F. Assessment of pain, care burden, depression level, sleep quality, fatigue and quality of life in the mothers of children with cerebral palsy. *J Child Health Care.* 2019;23(3):483-94.
- Garip Y, Ozel S, Tuncer OB, Kilinc G, Seckin F, Arasil T. Fatigue in the mothers of children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil.* 2017;39(8):757-62.
- Mohammed SS, Abdelwahab MS, Zaky NA, Abdelazeim FH. Impact of mother's care burden, fatigue and Child's functional level on quality of life in spastic cerebral palsy. *Physiother Res Int.* 2024;29(1):e2067.
- Khayatzadeh MM, Rostami HR, Amirsalari S, Karimloo M. Investigation of quality of life in mothers of children with cerebral palsy in Iran: association with socio-economic status, marital satisfaction and fatigue. *Disabil Rehabil.* 2013;35(10):803-8.
- Agiati E, Huripah E. Burnout of parent who have children with cerebral palsy disability in bandung city. *Asian Soc Work J.* 2019;4(2):35-43.
- Yun C-K. Relationship between the quality of life of the caregiver and motor function of children with cerebral palsy. *Phys Ther Rehabil Sci.* 2017;6(1):26-32.
- Tseng M-H, Chen K-L, Shieh J-Y, Lu L, Huang C-Y, Simeonsson RJ. Child characteristics, caregiver characteristics, and environmental factors affecting the quality of life of caregivers of children with

- cerebral palsy. *Disabil Rehabil.* 2016;38(24):2374-82.
14. Mohammed FMS, Ali SM, Mustafa MAA. Quality of life of cerebral palsy patients and their caregivers: a cross sectional study in a rehabilitation center Khartoum-Sudan (2014–2015). *J Neurosci Rural Pract.* 2016;7(3):355.
 15. Palisano R, Rosenbaum P, Barlett D, Livingston M. Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi (genişletilmiş ve yeniden düzenlenmiş şekli). Kerem Günel M, Mutlu A, Livanelioğlu A, El Ö, Baydar M, Peker Ö, et al. translators. CanChild Centre for Childhood Disability Research, McMaster University; 2007 [cited 2025 Sep 21]. Available from: <https://www.bobaththerapistleri.org/resimekleme/Belge/2152020223841911.pdf>
 16. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Gross motor function classification system for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39(4):214-23.
 17. Ottenbacher KJ, Msall ME, Lyon NR, Duffy LC, Granger C V, Braun S. Interrater agreement and stability of the functional independence measure for children (weefimTM): use in children with developmental disabilities. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78(12):1309-15.
 18. Aybay C, Erkin G, Elhan AH, Sirzai H, Ozel S. ADL assessment of nondisabled Turkish children with the WeeFIM instrument. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(3):176-82.
 19. Tur BS, Küçükdeveci AA, Kutlay Ş, Yavuzer G, Elhan AH, Tennant A. Psychometric properties of the WeeFIM in children with cerebral palsy in Turkey. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(9):732-8.
 20. Krupp LB, Larocca NG, Muir Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3.
 21. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res.* 2007;30(1):81-5.
 22. Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):27-31.
 23. Hunt S, McKenna SP, McEwen J. The Nottingham Health Profile user's manual. revised ed. Manchester University Press; 1989.
 24. Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res.* 2000;23(1):31-8.
 25. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg.* 2018;126(5):1763-8.
 26. Ahmadizadeh Z, Rassafiani M, Khalili MA, Mirmohammadhani M. Factors associated with quality of life in mothers of children with cerebral palsy in Iran. *Hong Kong J Occup Ther.* 2015;25:15-22.
 27. Aaronson LS, Teel CS, Cassmeyer V, Neuberger GB, Pallikkathayil L, Pierce J, et al. Defining and measuring fatigue. *Image J Nurs Scholarsh.* 1999;31(1):45-50.
 28. Ersin I, Yumin ET, Turkoglu SA. An investigation of factors affecting quality of life in parents of chronically disabled children. *Ann Med Res.* 2022;29(6):574-9.
 29. Pasin T, Dogruoz Karatekin B, Pasin O. Chronic fatigue syndrome in caregivers of children with cerebral palsy and affecting factors. *North Clin Istanbul.* 2023;10(5): 642-650.
 30. Marrón EM, Redolar-Ripol D, Boixadós M, Nieto R, Guillamón N, Hernández E, et al. Burden on caregivers of children with cerebral palsy: predictors and related factors. *Univ Psychol.* 2013;12(3):767-77.
 31. Singogo C, Mweshi M, Rhoda A. Challenges experienced by mothers caring for children with cerebral palsy in Zambia. *S Afr J Physiother.* 2015;71(1):274.
 32. Davis E, Shelly A, Waters E, Boyd R, Cook K, Davern M. The impact of caring for a child with cerebral palsy: quality of life for mothers and fathers. *Child Care Health Dev.* 2010;36(1):63-73.
 33. Mwinbam MM, Suglo JN, Agyeman YN, Kukeba MW. Family caregivers' experience of care with a child with cerebral palsy: the lived experiences and challenges of caregivers in a resource-limited setting in northern Ghana. *BMJ Paediatr Open.* 2023;7(1):e001807.
 34. Dlamini MD, Chang Y-J, Nguyen TTB. Caregivers' experiences of having a child with cerebral palsy. A meta-synthesis. *J Pediatr Nurs.* 2023;73:157-68.
 35. Bursalı A, Güngör S. Serebral palsi ve aile (anne, kıdemli ortopedi ve travmatoloji uzmanı ile psikolog gözüyle serebral palsi). *TOTBID Derg.* 2021;20(3): 362-365.
 36. Demircioğlu G, Atılgan E, Tarakcı D. Hastane ve özel eğitim ortamında fizyoterapi hizmeti alan Serebral palsi'li çocukların ailelerinin beklentileri, stres ve memnuniyet düzeylerinin araştırılması. *Sağlık Bilim Meslek Derg.* 2018;5(19):288-94.
 37. Hurvitz EA, Green LB, Hornyak JE, Khurana SR, Koch LG. Body mass index measures in children with cerebral palsy related to gross motor function classification: a clinic-based study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(5):395-403.
 38. Gugala B. Caregiver burden versus intensity of anxiety and depression symptoms in parents of children with cerebral palsy as well as factors potentially differentiating the level of burden: a cross-sectional study (Poland). *BMJ Open.* 2021;11(6): e036494.
 39. Gokcin Eminel A, Kahraman T, Genc A. Physical workload during caregiving activities and related factors among the caregivers of children with cerebral palsy. *Ir J Med Sci.* 2021;190(2):701-9.
 40. Terzi R, Tan G. Musculoskeletal system pain and related factors in mothers of children with cerebral palsy. *Agri.* 2016;28(1):18-24.
 41. Farajzadeh A, Maroufizadeh S, Amini M. Factors associated with quality of life among mothers of

- children with cerebral palsy. *Int J Nurs Pract.* 2020;26(3):1-9.
42. Glinac A, Matović L, Delalić A, Mešalić L. Quality of life in mothers of children with cerebral palsy. *Acta Clin Croat.* 2017;56(2):299-307.
 43. Eker L, Tüzün EH. An evaluation of quality of life of mothers of children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil.* 2004;26(23):1354-9.
 44. Terra VC, Cysneiros RM, Schwartzman JS, Teixeira MCTV, Arida RM, Cavaleiro EA, et al. Mothers of children with cerebral palsy with or without epilepsy: a quality of life perspective. *Disabil Rehabil.* 2011;33(5):384-8.

Anticancer Effect of *Usnea longissima* Ach. Ethanolic Extract in HCT116 Colon Cancer Cells and Biofilm Inhibition Capacity

İlker KILICCIOGLU¹, Aysegul AKKOYUNLU², Gorkem DULGER¹, Basaran DULGER³

ABSTRACT

Aim: *Usnea longissima* Ach. has been used historically in herbal medicine for its antibiotic properties. However, its possible anticancer effects are still being investigated.

Material and Methods: HCT116 colon cancer and HUVEC cell lines were treated with *U. longissima* Ach. ethanolic extract at 25-800 µg/mL concentrations and cell viability analysed with the WST-1 assay. Human Caspase-3, -8 and -9 ELISA kits were used to investigate the apoptotic effects of extract in HCT116 cells. Migration effects were evaluated on HCT116 cells by wound healing assay. Biofilm inhibition was evaluated using the microplate method, and anti-quorum sensing (QS) effect was determined the well diffusion method.

Results: Ethanolic extract of *U. longissima* Ach. reduced the cell viability level to 14% in HCT116 colon cancer cells at 800 µg/mL. In HUVEC cells, the non-significant decrease in cell viability indicated that the *U. longissima* Ach. had minimal cytotoxic effects on healthy cells. Caspase-3 and Caspase-9 expression levels in HCT116 cells increased approximately 5-fold compared to the control group, indicating that the extract induced intrinsic apoptotic response. Additionally, the extract significantly inhibited the HCT116 cell migration level. In addition to the anti-QS effect of *U. longissima* Ach. ethanolic extract (opaque zone 10-12 mm), it also reduced the biofilm formation of *Escherichia coli* bacteria, which is dense in the microbiota, by 80-93%.

Conclusion: In conclusion, it is thought that the significant anticancer and antibiofilm effects of *U. longissima* Ach. ethanolic extract on colon cancer cells may be promising as a complement to conventional chemotherapeutics after being confirmed by detailed studies at the *in vivo* level.

Keywords: *Usnea longissima* Ach.; colon cancer; caspase; anticancer; antibiofilm.

Usnea longissima Ach. Etanolik Özütünün HCT116 Kolon Kanseri Hücrelerinde Antikanser Etkisi ve Biyofilm İnhibisyon Kapasitesi

ÖZ

Amaç: *Usnea longissima* Ach. antibiyotik özellikleri nedeniyle geleneksel olarak bitkisel tedavide kullanılmıştır. Ancak, olası antikanser etkileri halen araştırılmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: HCT116 kolon kanseri ve HUVEC hücre hatları, 25-800 µg/mL konsantrasyonlarda *U. longissima* Ach. etanolik özütü ile muamele edildi ve hücre canlılığı WST-1 testi ile analiz edildi. İnsan Kaspaz-3, -8 ve -9 ELISA kitleri, özütün HCT116 hücrelerindeki apoptotik etkilerini araştırmak için kullanıldı. Migrasyon etkileri, HCT116 hücrelerinde yara iyileştirme testi ile değerlendirildi. Biyofilm inhibisyonu mikropate yöntemi ile değerlendirildi ve anti-quorum sensing (QS) etkisi kuyu difüzyon yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: *U. longissima* Ach. etanolik özütü, 800 µg/mL'de HCT116 kolon kanseri hücrelerinde hücre canlılığı seviyesini %14'e düşürdü. HUVEC hücrelerinde, hücre canlılığındaki anlamlı olmayan azalma, *U. longissima* Ach.'nın sağlıklı hücreler üzerinde minimal sitotoksik etkiye sahip olduğunu gösterdi. HCT116 hücrelerinde Kaspaz-3 ve Kaspaz-9 ekspresyon seviyeleri kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 5 kat arttı ve bu da özütün içsel apoptotik yanıtı indüklediğini gösterdi. Ek olarak, özüt HCT116 hücre migrasyon seviyesini önemli ölçüde engelledi. *U. longissima* Ach. etanol özütü anti-QS etkisine (opak bölge 10-12 mm) ek olarak, mikrobiyota da yoğun olan *Escherichia coli* bakterisinin biyofilm oluşumunu %80-93 oranında azalttı.

1Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Konuralp/Duzce, Türkiye

2Duzce University, Graduate Education Institute, Department of Biology, Konuralp/Duzce, Türkiye.

3Duzce University, Faculty of Science and Arts, Department of Biology, Konuralp/Duzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: İlker Kiliccioglu, e-mail: ilkerkiliccioglu@duzce.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 27.03.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 01.07.2025



Sonuç: Sonuç olarak, *U. longissima* Ach. etanol ekstresinin kolon kanseri hücreleri üzerindeki önemli antikanser ve antibiyofilm etkilerinin, *in vivo* düzeyde yapılan detaylı çalışmalarla doğrulanmasının ardından konvansiyonel kemoterapötiklere tamamlayıcı olarak umut verici olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Usnea longissima* Ach.; kolon kanseri; kaspaz; antikanser; antibiyofilm.

INTRODUCTION

Lichens are unique organisms resulting from a symbiotic relationship between a fungus called a mycobiont and a cyanobacteria or alga called a phycobiont (1). There are approximately 20.000 recorded species of lichens worldwide, covering approximately 8% of the world's land surface (1,2). The *Usnea* genus (Parmeliaceae) grows all over the world. Members of the genus are commonly called old man's beard, or beard papa. The genus is very sensitive to air pollution, especially sulfur dioxide. It can be used as a bioindicator, because it tends to only grow in those regions where the air is clean and of high quality. *U. longissima* Ach. is a fruticose lichen produces unique secondary metabolites and medicinal applications for used centuries in Indian tradition (3,4).

It is known that various medicinal plant species are extracted as crude drugs worldwide. In addition, medicinal plants are an important source of therapeutics with potential therapeutic effects. Secondary metabolites of plants can be used as intermediates for the production of these therapeutic drugs (5).

The conventional treatment protocol for cancer usually consists of radiotherapy, chemotherapy, surgery and their combination. Despite the development of these protocols, the use of complementary herbal agents has become important in recent years, especially to overcome drug resistance. Colon cancer is a disease in which nutrition plays a very important role in its development and is one of the most important causes of cancer-related deaths worldwide (6).

Recent studies propose that colonic bacterial biofilms play a pro-oncogenic role in colon cancer pathogenesis. Biofilms, which are dynamic bacterial ecosystems, disrupt the intestinal barrier, leading to permeability and dysbiosis and finally contributing to cancer development (7,8,9). Quorum sensing (QS), which plays a role in the regulation of bacterial virulence and the initial formation stages of biofilm, is the communication mechanism that bacteria establish with signal molecules depending on cell density (10). Targeting the QS mechanism is a novel way to prevent biofilm formation. The discovery that bacterial biofilms may pose oncogenic risks has necessitated the development of prevention and treatment strategies targeting this microbial ecosystem.

Some plant-based agents are known to have antiproliferative and cytotoxic effects on colon cancer cells through many pathways, such as inhibition of tumor growth, overcoming chemotherapy and radiotherapy resistance and reducing toxicity, and activation of apoptosis (11). There are limited investigations in the literature on anticancer effect, including colon cancer cells, with various extracts and bioactive compounds of *Usnea* species (12,13,14). These studies have shown that *Usnea* species have significant antiproliferative effects against

cancer cells. However, the mechanism by which this antiproliferation occurs needs to be determined at the molecular level.

In addition, having fewer side effects and not allowing the development of resistance make plant-based agents indispensable in the antimicrobial field (15). However, anti-QS and antibiofilm studies conducted with total extracts of *Usnea* species are quite few (16).

In this study, we investigated the antiproliferative, antimigration and apoptotic effect of ethanolic extract of *U. longissima* Ach. on HCT116 colon cancer cells. Also, we studied the cytotoxic effect of the extract on HUVEC cells, as a healthy control cell line. In addition, the antibiofilm capacity of lichen on biofilm-forming *E. coli* isolates and the anti-QS effect on *C. violaceum* ATCC 12472 strain were investigated.

MATERIAL AND METHODS

Ethanolic Extraction of *Usnea longissima* Ach.

The lichen species *U. longissima* Ach. was gathered from the grove region of Bolu Yeşilköy, Bolu, Türkiye (40°43'02" N, 31°26'39" E, Alt. 848 m) in July, 2023. Voucher specimens (BD-505-12) of the lichen were deposited in the Department of Biology, Düzce University in the author's collection.

The air-dried and cleaned lichen sample was ground in a blender. 20 g of ground material was extracted in 200 mL of ethanol (Merck) in a Soxhlet extractor for 12 hours. After the extracts were passed through Whatman filter No. 1, the ethanol was removed with a rotary evaporator at 55°C. The dried extracts obtained were dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) (Merck) to a final concentration of 100 mg/mL. The extracts were stored in a sterile dark glass bottle at +4°C until the experiments (17).

Cell Culture

HCT116 colon cancer, and HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) cell lines were used in this study. HCT116 colon cancer cell line and HUVEC cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) supplemented with heat inactivated 10% fetal bovine serum, 200 mM L-glutamine, 100 U/mL penicillin, and 100 mg/mL streptomycin in a humidified incubator at 37°C with 5% CO₂.

Evaluation of Cell Viability

After HCT116 and HUVEC cells reached approximately 80% confluency in T-75 cell dishes, the medium was removed. Cells were detached from the bottom with trypsin-EDTA solution and centrifuged at 1300 rpm for 5 min and suspended in DMEM medium containing 1% FBS. Cells were seeded into 96-well cell culture plate at approximately 5×10³ cells/100 µL per well and incubated overnight. *U. longissima* Ach. ethanolic extract was applied to the cells at concentration levels of 25-800 µg/mL. HUVEC cell line was used as a control cell line to determine whether the extract is toxic to normal healthy cells. After 24 and 48 h of incubation period, the medium extract mixture was removed. Then, 100 µL of phenol-red-free DMEM medium and 10 µL of WST-1 kit were added to the each wells. Absorbance measurements to determine cell proliferation were determined at 450 nm wavelength range in a microplate reader (Epoch Microplate Spectrophotometer, Agilent Technologies, Inc., USA).

Each experiment was performed in three independent replicates.

Protein isolation and ELISA assay

Protein isolation was performed with RIPA lysis buffer (A.B.T, Turkey) according to the manufacturer's instructions after *U. longissima* Ach. ethanolic extract was applied to HCT116 cells at concentrations of 200 µg/mL and 400 µg/mL for 24 and 48 h. The total amount and concentration of isolated protein were determined with BCA protein analysis kit (ABP Biosciences, USA). Human Caspase-3, -8 and -9 ELISA kits (BT LAB, Shanghai, China) were used to investigate the effects of plant extract application on the expression levels of Caspase-3, 8 and 9 in HCT116 cells. The results were obtained with a microplate reader (Epoch Microplate Spectrophotometer, Agilent Technologies, Inc., USA) at 450 nm Optical Density (OD). Each experiment was performed in three independent replicates.

Wound Healing Assay

HCT116 colon cancer cells were cultured in 6-well plates with DMEM medium until reaching 80% confluence. Plate scratching was performed gently using a sterile 100 µL pipette tip. Cells were then incubated for 24 h and 48 h as untreated control, 200 µg/mL plant extraction and 400 µg/mL plant extraction groups. Images of the wound closure area were visualised with an inverted microscope (Euromex, Arnhem, Netherlands) at three-time points (0 h, 24 h, and 48 h) and migration effects of plant extraction were evaluated on HCT116 cells. The wound closure area was quantitatively analyzed with the ImageJ software program.

Anti-quorum Sensing Assay

The anti-QS potential of lichen ethanolic extract was determined on *Chromobacterium violaceum* ATCC 12472 biosensor strain using the well diffusion method (18). A 24-hour fresh culture of *C. violaceum* ATCC 12472 revived in Luria Bertani (LB) (Condalab, Spain) broth was inoculated onto nutrient agar (Condalab, Spain) with the help of swabs in three different directions. Wells with a diameter of 6 mm were opened with a sterile pipette tip. Two different sub-MIC concentrations of lichen extract, 100 mg/mL and 50 mg/mL, were added to the wells and incubated at 30°C for 24 hours. 1% DMSO was used as a control, and experiments were carried out in three independent replicates. The turbidity area around the wells where violacein production was inhibited was calculated by measuring with a caliper.

Antibiofilm Activity Assay

The inhibitory effect of lichen extract on biofilm formation in the dose range of 100-12.5 mg/mL was tested by the Stefanović method with a few modifications (19,20). 100 µl of fresh cultures of biofilm-forming *E. coli* were added to the wells of polystyrene flat-bottom microtiter plates in the presence and absence of the extract and MHB (Merck) medium (100 µl) supplemented with 1% glucose and incubated at 37 °C for 48 h. After incubation, the wells were washed with phosphate buffered saline (PBS) 3 times to remove planktonic bacteria, and the remaining biofilm mass was fixed with methanol for 5 min. The wells were dried in a 65 °C oven then were stained with a 0.3% crystal violet solution for 15 min at room temperature. Excess dye was rinsed with distilled water three times and dried at room temperature. 200 µl of 96% ethanol was poured into

the wells, and the absorbance was measured at OD 570 nm. The wells containing only the medium were used as a negative control, and the wells containing medium and pathogen were used as a positive control. The tests were performed in triplicate, and the inhibition rates were determined by calculating the averages with the formula below.

$$(\text{OD}_{\text{positive control}} - \text{OD}_{\text{sample}}) / \text{OD}_{\text{positive control}} \times 100$$

Statistical Analysis

GraphPad Prism 9.0 was used to perform the statistical analysis of the experiment's results. Results are expressed as mean ± SD from three independent experiments. Statistical significance was determined using one-way ANOVA and two-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test, with significance levels denoted as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, and **** $p < 0.0001$.

RESULTS

Antiproliferative effects of *Usnea longissima* Ach. ethanolic extract on HCT116 and HUVEC cells.

HCT116 cells showed significant proliferation inhibition in response to *U. longissima* Ach. ethanolic extract with increasing concentration (Figure 1). While there was no statistically significant change in cell viability at 25 µg/mL concentration for 24 h extract treatment ($p > 0.05$), a statistically linear decrease in cell viability was observed starting from 50 µg/mL concentration compared to control cells ($p < 0.0001$) (Figure 1A). This inhibition was more pronounced at 48 h concentrations. The viability levels of HCT116 cells decreased to 14% at 800 µg/mL concentration compared to the control cells (Figure 1B).

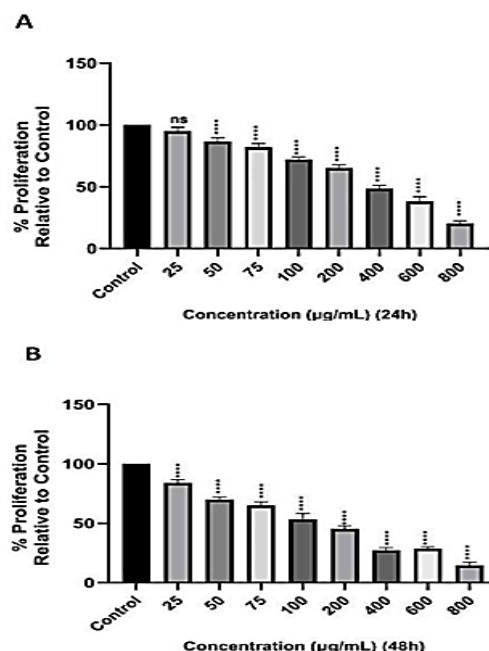


Figure 1. Antiproliferative effects of *Usnea longissima* Ach. ethanolic extract on HCT116 cells for 24 h (A) and 48 h (B) (****; $p < 0.0001$, ns; non-significant).

The IC₅₀ value was found as a result of exposure of HCT116 cells to *U. longissima* Ach. ethanolic extract was 496.0 µg/mL for 24 h (Figure 2A) and 111.0 µg/mL for 48 h (Figure 2B).

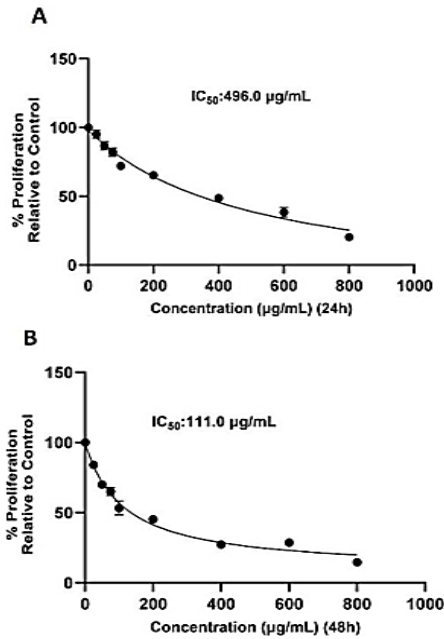


Figure 2. The concentration-dependent antiproliferative effect curves of *U. longissima* Ach. ethanolic extract on HCT116 cells for 24 h (A) and 48 h (B).

We investigated whether the ethanolic extract of *U. longissima* Ach. had any toxic effects on normal-healthy cells, HUVEC cells were exposed to the plant extract at the same concentration levels for 24 h and 48 h. As seen in Figure 3, there was no statistically significant antiproliferative effect was observed in HUVEC cells compared to the control cells. Although there was a slight decrease was observed in cell viability compared to the control at the high concentration levels (600 µg/mL and 800 µg/mL) within 24 h, this decrease was not statistically significant (Figure 3A). In HUVEC cells, there was a slight decrease in cell viability of up to 20% was observed compared to the control cells in 48 h, but this was thought to be due to the increased exposure time (Figure 3B).

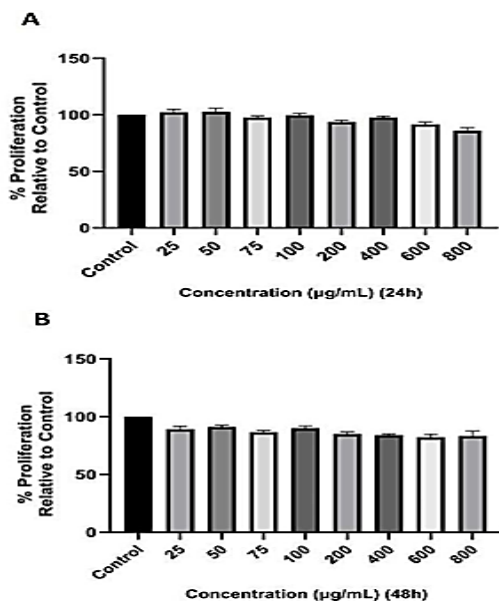


Figure 3. Antiproliferative effects of *U. longissima* Ach. ethanolic extract on HUVEC cells for 24 h (A) and 48 h (B).

Apoptotic effects of *Usnea longissima* Ach. ethanolic extract on HCT116 cells.

The expression levels of Caspase -3, -8 and -9 that are known to play important roles in the intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis were investigated in the HCT116 cell line by the effect of *U. longissima* Ach. ethanolic extract. In HCT116 cells, ethanolic extract of *U. longissima* Ach. caused 2.7-fold increase in Caspase-3 expression compared to control while an approximately 3.5-fold increase in Caspase-9 expression was observed at 24 h ($p < 0.0001$). However, there was no statistically significant change was observed in Caspase-8 expression ($p > 0.05$) (Figure 4A). Caspase activation was remarkable level after 48 h of treatment with *U. longissima* Ach. ethanolic extract in HCT116 cells. Caspase-3 and Caspase-9 expression levels increased approximately 5-fold compared to the control cell group. Caspase-8 expression also increased statistically significant compared to control (approximately 2-fold), but this increase remained lower than the Caspase-3 and-9, suggesting that the intrinsic pathway of apoptosis was activated (Figure 4B).

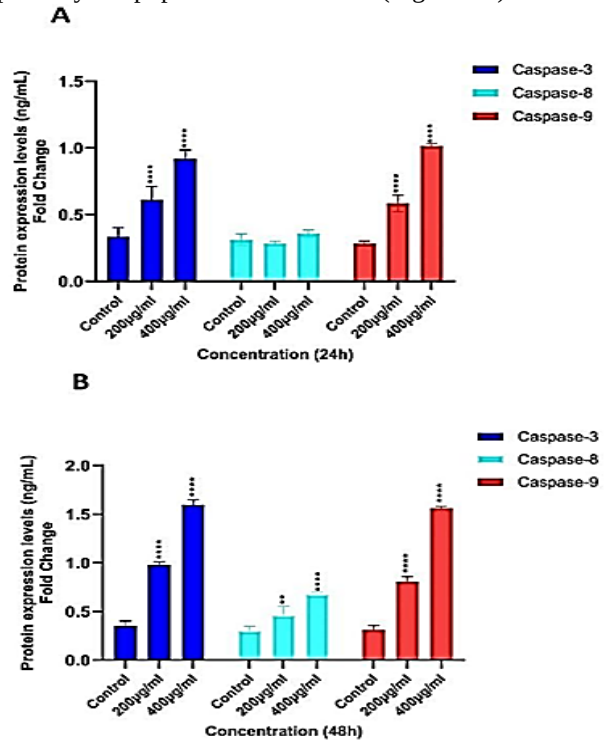


Figure 4. The effect of *U. longissima* Ach. ethanolic extract on the expression levels of Caspase-3, -8, and -9 proteins in HCT116 colon cancer cells (**; $p < 0.01$, ****; $p < 0.0001$).

Antimigration effects of *Usnea longissima* Ach. ethanolic extract on HCT116 cells

The migration level of *U. longissima* Ach. ethanolic extract at concentrations of 200 µg/mL and 400 µg/mL in HCT116 cells decreased notably compared to control cells (Figure 5). In control cells without extract, the wound gap ratio was almost closed after 48 h and they exhibited an epithelial-like appearance and proliferated rapidly, consistent with their aggressive profile. However, after the treatment of cells with *U. longissima* Ach. ethanolic extract, the wound gap did not close, cell proliferation decreased, and the cell morphology deteriorated

dramatically. Although there was a slight tendency for wound gap closure at 200 $\mu\text{g/mL}$ concentration, The decrease in cell number accompanied by the deterioration in cell morphology was remarkable in HCT116 cells especially at 400 $\mu\text{g/mL}$ concentration. These results seem to be consistent with the antiproliferative and apoptotic effects of *U. longissima* Ach.

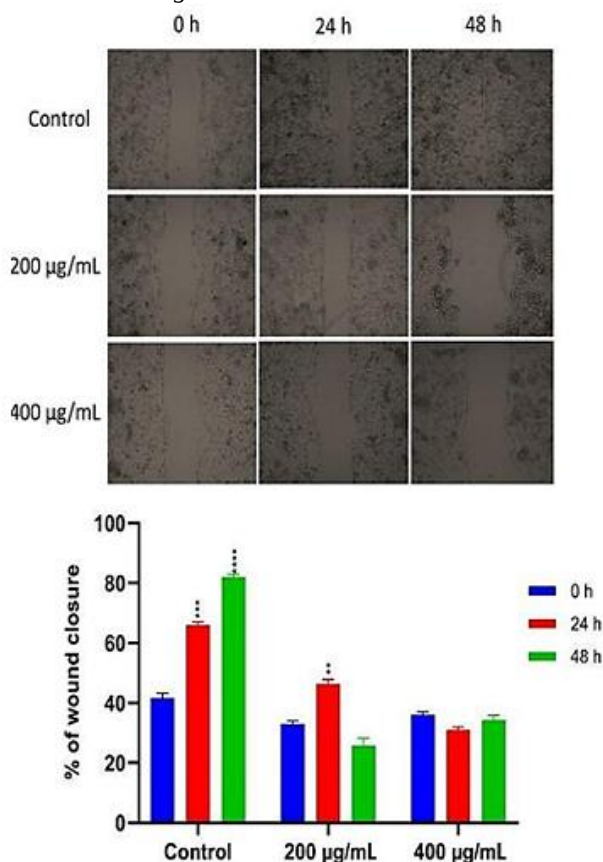


Figure 5. The effects of *U. longissima* Ach. ethanolic extract on cell migration levels in HCT116 colon cancer cells (**; $p < 0.01$, ***; $p < 0.001$, ****; $p < 0.0001$).

Antiquorum sensing effects of *Usnea longissima* Ach. ethanolic extract

As a result of well diffusion experiments, opaque regions appearing around the wells where the lichen extract was placed indicate that only the QS mechanism was stopped without inhibiting bacterial growth. The anti-QS effect is presented in Table 1 as the mean and standard deviation of the zone diameters in three replicate experiments. The data show the QS inhibitory effect of *U. longissima* Ach. ethanolic extract, but it is seen that the effect does not increase much with increasing concentration (there is an increase of 0.5 mm in 2-fold higher concentration).

Antibiofilm effects of *Usnea longissima* Ach. ethanolic extract

The antibiofilm capacity of lichen extract was examined on *E. coli* bacteria. Figure 6 shows that the extract has a statistically significant, strong antibiofilm effect at each concentration compared to the control. The antibiofilm effect, which is at 92.32% at 100 mg/mL concentration, is at 81.06% at the lowest concentration of 12.5 mg/mL. The fact that the antibiofilm effect is above 50% means that the agent has strong antibiofilm properties.

Table 1. Summary of anti-QS activity of *U. longissima* Ach. ethanolic extract*

	Effective concentrations (mg/mL)	QS inhibition zones (mm)
<i>U. longissima</i> Ach. ethanolic extract	50 mg/mL	10.5 $\pm$ 0.58
	100 mg/mL	11.0 $\pm$ 1.0

*Values are mean $\pm$ SD of 3 experiments.

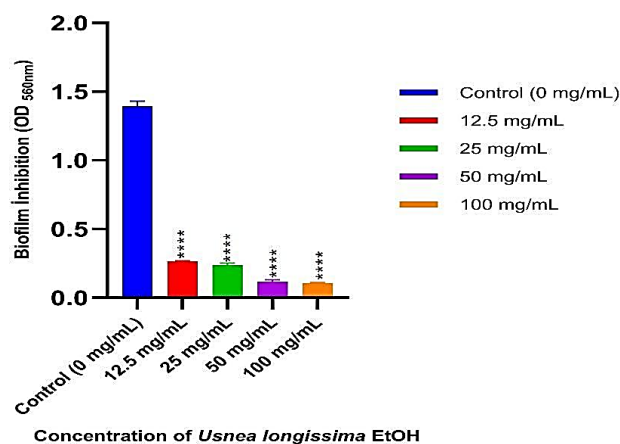


Figure 6. Evaluation of the effect of *U. longissima* Ach. ethanolic extract on biofilm formation by *E. coli* (****; $p < 0.0001$).

DISCUSSION

Content analyses of lichens have shown that the active compounds they contain have significant biological activities. Certain lichen species, including *U. longissima* Ach., are known for their antibacterial, antifungal and anti-inflammatory properties (14). There are also studies investigating their cytotoxic activities against various cancer cells (21,22). In cases where progress cannot be achieved with conventional treatments in cancer treatment, the contents of these organisms can be an important source for treatment. However, more comprehensive research is needed to confirm these findings and understand the specific molecular mechanisms involved.

In vitro studies have reported that *U. longissima* Ach. extracts may inhibit the proliferation of various cancer cells by disrupting the cell cycle or by inhibiting certain pathways associated with cell division and tumor growth. Some studies have investigated the bioactive compounds found in *U. longissima* Ach., such as usnic acid, which possess cytotoxic properties. These studies have shown that extracts from *U. longissima* can induce apoptosis in certain cancer cell lines. Also, these studies suggest that usnic acid could trigger mitochondrial damage, leading to cell death in cancer cells (23).

In anticancer studies conducted with active ingredients of *Usnea* species, significant antiproliferative effects were observed at low concentrations of IC_{50} values (24). Barbadic acid isolated from *U. longissima* Ach. has been shown to cause apoptosis in various cancer cells via caspase-3 activation (4). *U. longissima* Ach. ethyl acetate extract was observed to inhibit the proliferation of A549 lung cancer cells with increasing concentration. Morphologically, the death of lung cancer cells was confirmed (25). There is no study in the literature

examining the anticancer effect of the ethanolic extract of *U. longissima* Ach. on colon cancer cells. In a study investigating the effectiveness of *U. longissima* Ach. methanol and water extract and its secondary metabolite Usnic acid on colon and stomach cancer cell lines, it was stated that cytotoxic activity in Caco-2 colon cancer cells started at 50 µg/mL concentration. In addition, the researchers showed that the IC₅₀ values of water and methanol extracts of *U. longissima* Ach. applied to Caco-2 colon cancer cells were 230.05 µg/mL and 368.02 µg/mL, respectively (14). We observed the ethanolic extract of *U. longissima* Ach. inhibited the proliferation of HCT116 colon cancer cells depending on the concentration and duration. Similarly, in our study, significant antiproliferative response was observed starting from 50 µg/mL for 24 h. The IC₅₀ values we obtained as a result of the 24 h and 48 h administration of *U. longissima* Ach. ethanolic extract on HCT116 colon cancer cells were 496.0 µg/mL and 111.0 µg/mL, respectively. As seen in the results, it appears that the main antiproliferative effect occurs within 48 h. There are several reasons for the different IC₅₀ values found in different studies. The first and most important reason is the difference in genetic profiles of different cell lines from the same cancer type. HCT116 cells carry several genetic mutations, most notably a mutation in the p53 gene. This makes them useful in cancer research because mutations in the p53 gene are associated with cancer cells proliferating and becoming resistant to treatment (26). Another important factor is the type of solvent used in the extraction step. Ethanol is generally preferred to effectively extract the active ingredients of plants (27). Our findings showed that *U. longissima* Ach. showed a strong cytotoxic effect against colon cancer cells at low doses, while it showed a very weak cytotoxicity against HUVEC cells. This result is important because a candidate therapeutic should be selectively targeted only to cancer cells. Caspases are proteins that are activated in both intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis. Activation of caspase proteins is an important marker of anticancer activity (28). In our study, *U. longissima* Ach. ethanolic extract activated Caspase-3 and Caspase-9 to a significant extent compared to Caspase-8 in HCT116 cells, indicating the activation of intrinsic apoptosis in these cells. In addition, the decrease in migration level, especially at the 48 h, was an important result in terms of confirming apoptotic activation and antiproliferative effect.

Biofilms contribute to cancer development in several ways. One of these is that inflammation associated with the biofilm cannot be cleared, causing DNA damage and cancer cell growth. In addition, the host immune response can be limited by the biofilm and can cause cancer progression. In addition, toxins from some biofilm-forming pathogens can have carcinogenic effects and can lead to cancer in the cell (29,30). In the treatment of cancers associated with bacterial biofilms, the use of bacterial biofilm-inhibiting agents in addition to cancer chemotherapy is a new strategy (29).

Since *E. coli* is the most abundant species in the colonic microbiota and several pathogenic strains have been associated with colon cancer, the antibiofilm study was limited to this bacterium. Furthermore, the important and

primary step to control biofilm formation is to target the QS system (31).

In the study planned in line with this information, the anti-QS potential of *U. longissima* Ach. ethanolic extract was evaluated on the *C. violaceum* ATCC 12472 biosensor strain. The results showed an anti-QS effect at both doses. It showed a similar effect in the antibiofilm assay and inhibited *E. coli* biofilm by more than 80% at all concentrations.

In a previous study with methanol, acetone, and hydroalcoholic extracts of *U. longissima* Ach., the methanol and hydroalcoholic extracts showed a significant anti-QS effect against the *C. violaceum* MCC 2290 strain, while this effect was moderate in the acetone extract. Again, in the same study, 50% biofilm inhibition was observed at a 200 µg/mL concentration of methanol extract against pathogenic bacterial biofilms such as *Bacillus cereus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus*. *Candida albicans* biofilm was inhibited by 50% at a concentration of 50 µg/mL (16).

The higher results of our study compared to this study may be due to reasons such as extraction with different solvents, different metabolites being drawn and the content of the extract being different, concentrations being different from each other, and the climate conditions of the region where the lichen was collected.

In addition, usnic acid, an important secondary metabolite of *U. longissima* Ach., has been reported to have the ability to disrupt signaling pathways of pathogens, prevent aggregation, and disrupt cell membranes (32,33,34).

These properties may explain the observed anti-QS and antibiofilm activity of the total extract. However, in our study results, although the anti-QS effect was not very high, the anti-biofilm effect was forceful. It can be accepted that the extract in this case inhibits biofilm through distinct mechanisms instead of disrupting signaling pathways.

CONCLUSION

This is the first study to demonstrate the anticancer effects of ethanolic extract of *U. longissima* Ach. lichen against colon cancer, also revealing its antibiofilm and anti-QS capacity. Significant proliferation inhibition was observed in HCT116 colon cancer cells and very low cytotoxic effects were observed in HUVEC healthy control cells. The increase in caspase activation levels together with migration inhibition indicated that more detailed studies should be conducted on the ethanolic extract of *U. longissima* Ach. against colon cancer. In addition to the anti-QS effect of *U. longissima* Ach. ethanolic extract (opaque zone between 10-12 mm), this lichen reduced the biofilm formation of *E. coli* bacteria, which is dense in the microbiota, by 80-93%. Considering the relatively limited data in the literature on this plant with good efficacy value, further studies are recommended to elucidate its therapeutic properties and mechanisms of action in the health field.

Authors's Contributions: Idea/Concept: I.K.; Design: I.K, A.A; Data Collection and/or Processing: G.D, B.D.; Analysis and/or Interpretation: I.K., A.A., G.D; Literature Review: I.K., A.A., G.D.; Writing the Article: I.K., A.A., G.D.; Critical Review: B.D.

REFERENCES

- Molins A, Moya PO, Garcia-Breijo FJ, José RA, Barreno E. A multi-tool approach to assess microalgal diversity in lichens: isolation, Sanger sequencing, HTS and ultrastructural correlations. *Lichenologist*. 2018;50(1):123-38.
- Nayanakantha NMC, Gajameragedara S. A survey of lichens in the Kandy Municipal Region. *Univ Peradeniya*. 2003;31:35-41.
- Halici M, Odabasoglu F, Suleyman H, Cakir A, Aslan A, Bayir Y. Effects of water extract of *Usnea longissima* on antioxidant enzyme activity and mucosal damage caused by indomethacin in rats. *Phytomedicine*. 2005;12(9):656-62.
- Reddy SD, Siva B, Kumar K, Babu VP, Sravanthi V, Boustie J, et al. Comprehensive analysis of secondary metabolites in *Usnea longissima* (Lichenized Ascomycetes, Parmeliaceae) using UPLC-ESI-QTOF-MS/MS and pro-apoptotic activity of barbatic acid. *Molecules*. 2019;24(12):2270.
- Chandra M. Antimicrobial activity of medicinal plants against human pathogenic bacteria. *Int J Biotechnol Bioeng Res*. 2013;4(7):653-58.
- Aiello P, Sharghi M, Mansourkhani SM, Ardekan AP, Jouybari L, Daraei N, et al. Medicinal plants in the prevention and treatment of colon cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019(1):2075614.
- Dejea CM, Sears CL. Do biofilms confer a pro-carcinogenic state? *Gut Microbes*. 2016;7(1):54-7.
- Tomkovich S, Dejea CM, Winglee K, Drewes JL, Chung L, Housseau F, et al. Human colon mucosal biofilms from healthy or colon cancer hosts are carcinogenic. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1699-712.
- Chew SS, Tan LTH, Law JWF, Pusparajah P, Goh BH, Ab Mutalib NS, et al. Targeting gut microbial biofilms—a key to hinder colon carcinogenesis? *Cancers*. 2020;12(8):2272.
- Sionov RV, Steinberg D. Targeting the holy triangle of quorum sensing, biofilm formation, and antibiotic resistance in pathogenic bacteria. *Microorganisms*. 2022;10(6):1239.
- Esmeeta A, Adhikary S, Dharshnaa V, Swarnamughi P, Maqsummiya ZU, Banerjee A, et al. Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment: an updated review. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113384.
- Popovici V, Bucur L, Vochita G, Gherghel D, Mihai CT, Rambu D, et al. In vitro anticancer activity and oxidative stress biomarkers status determined by *Usnea barbata* (L.) FH Wigg. dry extracts. *Antioxidants*. 2021;10(7):1141.
- Tuong TL, Do LT, Aree T, Wonganan P, Chavasiri W. Tetrahydroxanthone–chromanone heterodimers from lichen *Usnea aciculifera* and their cytotoxic activity against human cancer cell lines. *Fitoterapia*. 2020;147:104732.
- Engin TA, Emsen B, Yilmaz R, Koc RC, İnan B, Özcimen D. Cytotoxicity of *Usnea longissima* Ach. extracts and its secondary metabolite, usnic acid on different cells. *Anatol J Bot*. 2023;7(2):140-5.
- Ghosh S, Basu S, Anbarasu A, Ramaiah S. A comprehensive review of antimicrobial agents against clinically important bacterial pathogens: prospects for phytochemicals. *Phytother Res*. 2025;39(1):138-61.
- Bharti S, Nayaka S. Evaluation of some traditional therapeutic properties of *Usnea longissima* (Ascomycota, lichenized fungi): antimicrobial, antiquorum and antioxidant. *J Microbiol Biotechnol Food Sci*. 2022;11(4):e3163.
- Dülger B, Dülger G, Gedik B, Oran S. Evaluation on antimicrobial activity of the lichen *Pleurosticta acetabulum*. *Düzce Univ Bilim Teknol Derg*. 2023;11(1):199-203.
- Akkoyunlu A, Dülger G. Comparative in vitro study of antimicrobial, antibiofilm and quorum sensing inhibitory activities of *Hypericum calycinum* L. and *Parietaria officinalis* L. extracts. *Sağlık Bilim Değer*. 2024;14(3):363-8.
- Stepanović S, Vuković D, Dakić I, et al. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. *J Microbiol Methods*. 2000;40:175-9.
- Akkoyunlu A, Dülger G. Exploring the antibiofilm effects on *Escherichia coli* biofilm associated with colon cancer and anticancer activities on HCT116 cell line of bee products. *Biofouling*. 2024;40(3-4):235-44.
- Şahin N, Emsen B, Aslan A, Sadi G. Antioxidant potential of *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf and its secondary metabolites on hepatocellular carcinoma cells: regulation of antioxidant enzymes. *Anatol J Bot*. 2021;5(2):127-33.
- Ureña-Vacas I, González-Burgos E, Divakar PK, Gómez-Serranillos MP. Lichen depsidones with biological interest. *Planta Med*. 2022;88(11):855-80.
- Dandapat M, Paul S. Secondary metabolites from lichen *Usnea longissima* and its pharmacological relevance. *Pharmacogn Res*. 2019;11(2): 103.
- Sepahvand A, Studzińska-Sroka E, Ramak P, Karimian V. *Usnea* sp.: antimicrobial potential, bioactive compounds, ethnopharmacological uses and other pharmacological properties; a review article. *J Ethnopharmacol*. 2021;268:113656.
- Altuner D, Ekşi S, Süleyman H, Turumtay EA. The effect of *Usnea longissima* extract on lung cancer cell line (A549). *ABC Res*. 2021;3(1):1-5.
- Kaaser MD, Pebernard S, Iggo RD. Regulation of p53 stability and function in HCT116 colon cancer cells. *J Biol Chem*. 2004;279(9):7598-605.
- Plaskova A, Mlcek J. New insights of the application of water or ethanol-water plant extract rich in active compounds in food. *Front Nutr*. 2023;10:1118761.
- Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(4):603.
- Choi E, Murray B, Choi S. Biofilm and cancer: interactions and future directions for cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12836.
- Alhinai EA, Walton GE, Commane DM. The role of the gut microbiota in colorectal cancer causation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5295.

31. Wang Y, Bian Z, Wang Y. Biofilm formation and inhibition mediated by bacterial quorum sensing. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106(19):6365-81.
32. Francolini I, Norris P, Piozzi A, Donelli G, Stoodley P. Usnic acid, a natural antimicrobial agent able to inhibit bacterial biofilm formation on polymer surfaces. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(11):4360-5.
33. Nithyanand P, Beema Shafreen RM, Muthamil S, Karutha Pandian S. Usnic acid, a lichen secondary metabolite inhibits Group A *Streptococcus* biofilms. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015;107:263-72.
34. Grumezescu AM, Cotar AI, Andronescu E, Ficai A, Ghitulica CD, Grumezescu V, et al. *In vitro* activity of the new water-dispersible Fe₃O₄@usnic acid nanostructure against planktonic and sessile bacterial cells. *J Nanopart Res.* 2013;15:1766.

Baba Katılımı Makalelerinin Bibliyometrik Analizi

Ferdağ YILDIRIM ¹, Gülay DEMİR ²

ÖZ

Amaç: Bu bibliyometrik analiz çalışmasında “baba katılımı, aile, bibliyometrik analiz, biblioshiny, VOSviewer” anahtar kelimeleri kullanılarak ilgili araştırma ortamlarında “baba katılımı” ile ilgili çalışmaların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, 1993-2023 yılları arasında yapılan araştırmalar Scopus veri tabanlarından taranmış ve 905 çalışma analiz edilmiştir. Analizlerde yayın ve atıf durumu, yazar analizi, ülke ve organizasyon durumu, dergi ve doküman türü, anahtar kelime analizi, tematik analiz ve faktör analizi yer almıştır.

Bulgular: Baba katılımı konusunda en çok yayının (61) 2021 yılında, en fazla yayının (1595) ABD’de yapıldığı, toplam 2136 kişi tarafından yazıldığı ve Fagan J’nin 19 makale ile ilk sırada yer aldığı belirlenmiştir. Baba katılımı çalışmalarının en fazla yayınlandığı dergi "The Journal of Marriage and Family" olmuştur. Cabrera ve ark. (2000)’ın “Giant Child” dergisinde yayımlanan "Fatherhood in the Twenty-First Century" başlıklı makalesi 900 alıntıyla ilk sırada yer almıştır.

Sonuç: Bu çalışma, “baba katılımı” konusundaki küresel eğilimleri belirlemekte ve aynı zamanda bu kavrama geniş bir bakış sağlamaktadır. Baba katılımının aile ve çocuk için öneminin anlaşılması, baba katılımının çocukların gelişimi açısından olumlu katkılarına dair kanıtlar, baba katılımını artırmak ve desteklemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Baba katılımı; aile; bibliyometrik analiz; biblioshiny; VOSviewer.

Bibliometric Analysis of Articles on Father Involvement

ABSTRACT

Aim The aim of this bibliometric analysis is to identify studies related to "father involvement" using the keywords "father involvement, family, bibliometric analysis, biblioshiny, VOSviewer" in relevant research environments.

Material and Methods: In this study, research conducted between 1993 and 2023 was scanned through the Scopus database, and a total of 905 studies were analyzed. The analyses included publication and citation trends, author analysis, country and institutional contributions, journal and document types, keyword analysis, thematic mapping, and factor analysis.

Results: The highest number of publications on father involvement (61) was observed in 2021, and the United States produced the most studies (1595). A total of 2,136 authors contributed to this field, with Fagan J. ranking first with 19 publications. The journal with the highest number of articles published on the subject was *The Journal of Marriage and Family*. The most cited article was "Fatherhood in the Twenty-First Century" by Cabrera et al. (2000), published in *Giant Child*, receiving 900 citations.

Conclusion: This study reveals global trends in the field of father involvement and offers a comprehensive perspective on the concept. The findings underline the importance of father involvement for both family and child development, providing evidence of its positive impact on children’s well-being. The results also highlight the need for further research to enhance and support father involvement.

Keywords: Father involvement; family; bibliometric analysis; biblioshiny; VOSviewer.

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sağlık Programları Çocuk Gelişimi Bölümü, Sivas, Türkiye,

2 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Doküman ve Sekreterlik Programı, Sivas, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author Ferdağ YILDIRIM, e-mail: fyildirim@cumhuriyet.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 26.02.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 19.08.2025



GİRİŞ

Son yıllarda yaşanan sosyal, kültürel ve ekonomik dönüşümler yeni aile yapılarında ve kadın ve erkek rollerinde önemli değişimlere yol açmıştır (1). Bu değişimler babaların çocuk bakımına yönelik köklü tutumlarının bazılarının değişmesine, çocuk bakımı sorumluluğunun sadece anneler değil, babalar tarafından da üstlenilmesine yol açmıştır (2). Babalık her zaman çok yönlü bir kavram olmuş, zaman içinde otorite figürü olmaktan cinsiyet rol modelliğine, evlilik desteğine ve son olarak da bakıma katılıma dönüşmüştür (3). Baba katılımı ilk olarak 1960'ların sonu ve 1970'lerin başında, baba yokluğunun etkilerine ilişkin toplumsal kaygıların ön plana çıktığı bir dönemde tartışılmaya başlanmıştır (4). O yıllarda çocukların gelişimi üzerine yapılan araştırmaların çok azında babalar ele alınıyor ve çocukluk döneminde sosyal ve duygusal gelişimde annelere ön planda rol veriliyorken (5-7), günümüzde özellikle “baba katılımı” konularının öne çıktığı görülmektedir (8-10).

Baba katılımı, babaların çocuğun yaşamına katılmasının çeşitli yollarını kapsayan geniş bir kavramdır (11). Baba katılımı, ulaşılabilirlik (accessibility), meşguliyet (engagement) ve sorumluluk (responsibility) olmak üzere üç boyutta ele alınmaktadır. Çocuk açısından babanın ulaşılabilir durumda olması; çocuğun evde ve uyanık olduğu saatlerde babanın fiziksel olarak çocukla aynı ortamda bulunmasıdır. Meşguliyet, babanın çocukla birebir oyun oynama, beraber ödev yapma, gibi aktivitelere katılımıdır ve çocukla babanın paylaşımına dayalı faaliyetlerini içerir. Sorumluluk ise hastalandığında doktora götürülmesi ya da hangi kıyafeti giyeceği gibi çocuğun bakımı, yaşam düzeni gibi konularla ilgili kararlara babanın aktif katılımını içermektedir. Baba katılımı, babanın çocuğuna karşı sorumluluğu ve bağlılığını, çocuğun beslenmesine gösterdiği özeni (12,13), babanın rutin görevlerini, çocuğun duygusal gelişimine katkısını (14) ve fiziksel sağlık, oyun ve eğlence etkinliklerine katılımını planlamayı içermektedir (15). Ebeveynler arasındaki iş birliği ve babanın çocuğu ve aileyi duygusal olarak desteklemedeki rolü gibi göstergelerle değerlendirilir (16-21).

Birçok ülkede çocuğu için ulaşılabilir olmayan, çocuğunun gereksinimleri ile meşgul olmayan ve çocuğunun bakım sorumluluğunu üstlenmeyen mesafeli, otoriter baba imajı yerini; babanın çocuklarıyla daha çok vakit geçirmesine, daha şefkatli ve eşitlikçi ilişkiler kurmasına, erkeklerin cinsiyetçi tutumlarının daha eşitlikçi hale gelmesine (22-24) ve çocuğun bakımına katılımın daha fazla olduğu bir babalık modeline bırakmıştır (25-27). Araştırmalar baba katılımının çocuğun sağlıklı gelişimi üzerinde etkili olduğunu ve babaların çocukların akademik başarılarının (28-31) yanı sıra bilişsel becerilerini de etkilediğini göstermektedir (32-34). Baba katılımı aynı zamanda; çocukların akran ilişkilerine (35,36), çocukların problem çözme becerilerine, okuldan keyif almalarına, okula karşı olumlu tutum geliştirmelerine, strese ve hayal kırıklığına tahammül etmelerine ve genel gelişimlerine katkıda bulunur. Ayrıca çocuğun sosyal yeterliliği, olgunluğu ve başkalarıyla ilişki kurma kapasitesini de olumlu yönde etkiler (37,38). Babalarla yapılan uygulamaların etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan bir eğitim

programının (Father-Friendly Initiative Program in The Family-FFIF) kişisel farkındalık, babalık becerileri, iletişim becerileri ve olumlu benlik saygısı gelişimi üzerinde oldukça anlamlı düzeyde olumlu etkisi olduğu kanıtlanmıştır (39). Bugüne kadar yapılan bu tür araştırmalar, günümüzde pek çok babanın, çoğu ülkede anneler kadar olmasa da çocuklarıyla daha uzun, daha kaliteli, daha ilgili zaman geçirmek istediğini ve babaların çocuk bakımına katılımlarının arttığını göstermektedir (40,41).

Baba Katılımının Aile İçin Önemi

Aile, tüm dünyada toplumun temelini ve devamlılığını sağlayan önemli bir sosyal kurumdur. Ailedeki tüm üyeler aileyi bir bütün olarak etkilerken, aile de her bir bireyi etkilemektedir. İnsanlık tarih boyunca babanın çocukların ve ailenin bakımıyla ilgilendiği pek çok kültür ve toplum geliştirmiştir. Antik çağda pek çok toplumda baba, ailenin ve çocukların geçimini ve eğitimi sağlayan kişi İken, eşitlikçi eğilimlere ve ataerkil kültürlere sahip çağdaş Batı kültürleri uzun yıllar boyunca babayı, aileye statü ve güç sağlayan görevlerin etkili bir şekilde yerine getirilmesini sağlayan güçlü bir kişi olarak tanımlamıştır (42). Çocuğun bütünsel gelişimi için ailenin çok önemli olduğu birçok araştırmayla desteklenmiştir. Bir çalışma, ailenin bir çocuk ve genç için vazgeçilmez olduğunu, çünkü onların en önemli “güvenlik, sevgi, aidiyet ve kimlik kaynağı” olduğunu, ailenin güvenlik ve sevgi duygusunun merkezi olduğunu öne sürmüştür (43). Aile içinde ebeveynlerin rolleri ve katkılarına ilişkin çağdaş anlayış, çocukların gelişiminde annenin yanı sıra babanın da yoğun etkileşimini gerektirmektedir. Ebeveynlik, sadece anne veya babanın değil, her iki tarafın da katılımıyla şekillenen bir süreçtir. Bu süreçte, özellikle babaların çocuk gelişimindeki aktif rolleri giderek daha fazla üstlenmesi annelerin bakım yükünü azaltılmakta ve bu eşler arasındaki iletişim ve evlilik uyumunu olumlu etkilemektedir. Evlilikten duyulan memnuniyet ve tatminin, erkeklerin güven ve yetkinlik duygusunu pekiştirdiği ve bu durumun da ilgili babalık davranışlarına ve çocuk gelişiminde baba katılımına etkisi olduğu düşünülmektedir (44-46).

Literatürde giderek daha fazla vurgulandığı üzere, baba katılımı; çocukların özgüven, sosyal beceri ve akademik başarı alanlarında kayda değer kazanımlar elde etmeleriyle yakından ilişkilendirilmektedir. Aile ve baba katılımı çalışmaları yalnızca farklı kültürler ve farklı sosyoekonomik düzeylerden babaları değil, aynı zamanda evli olmayan aile yapıları ve çeşitli evlilik durumlarını da kapsayacak şekilde genişlemektedir. Böylelikle, baba katılımının farklı aile yapılarındaki işlevselliğini anlamaya yönelik çalışmaların literatürde giderek daha fazla yer bulduğu görülmektedir. Bu çalışmalar arasında, babalık araştırmalarında zaman içinde meydana gelen değişiklikler, baba katılımının çocukların yetişkinliği üzerindeki sonuçları, babaların çocuklarıyla iletişimde yardımcı olacak müdahaleler, araştırmalar ve politika çalışmaları (47-51) yer almaktadır.

Bu çalışma, web tabanlı bir bibliyometrik analiz platformu olan Biblioshiny'yi kullanarak baba katılımını konu alan çok sayıda akademik yayının toplanması ve işlenmesi çabasını göstermektedir. Biblioshiny, bu araştırmada “baba katılımı” konusunda önde gelen yazarların, dergilerin ve anahtar kelimelerin kronolojik gelişimi

hakkında bilgi sağlayarak veri toplamayı ve görselleştirmeyi kolaylaştırmak için kullanılmıştır. Ek olarak araştırmanın işbirlikçi doğasına ve önemli araştırmacıların katkılarına ışık tutma amacıyla, “baba katılımı” konusunda ortak yazarlık ve ortak alıntı ağı oluşturmak için VOS görüntüleyici adı verilen karmaşık bir ağ görselleştirme aracı kullanılmıştır. Yanı sıra, anahtar kelime birliktelik analizi, baba katılımı alanındaki eğilimleri ve araştırma temalarını ortaya koymaktadır. Bu kapsamlı bibliyometrik analiz, baba katılımının akademik yolculuğuna panoramik bir bakış sunmayı amaçlamaktadır.

Bibliyometrik Analiz

Bibliyometri, bibliyografik verilerin niceliksel analizine yönelik bir yöntemi ifade eder. Bu yöntem, bilimsel yayınlardaki alıntılar, yazarlar, dergiler ve anahtar kelimeler gibi bibliyografik verilerin analiz edilmesini içerir (52). Bibliyometrik analiz, araştırma ortamını anlamak için sistematik ve veriye dayalı bir yaklaşım sunar. Bilimsel literatürdeki yayın eğilimleri, araştırma konularını, yazarların etkisini ve belirli dergilerin önemini değerlendirmek için kullanılır. Ayrıca yeni araştırma alanlarının keşfedilmesi, önemli konuların belirlenmesi ve araştırma gelişmelerinin takip edilmesi açısından da faydalıdır (53). Bibliyometrik analiz; akademik kurumlar, araştırma merkezleri, yayıncılar ve politika yapıcılar tarafından çeşitli araştırma alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilimsel keşifleri ve akademik etkileşimleri analiz etmede özellikle önemli bir araçtır.

Araştırma soruları

Scopus veritabanında listelenen baba katılımı makaleleri üzerinde kapsamlı bir bibliyometrik analiz yapılmasının temel amacı aşağıdaki soruları çözmektir:

- Baba katılımıyla ilgili makalelerin büyüme eğilimi nedir?
- Baba katılımı konusunda en çok alıntı yapılan yazarlar kimlerdir?
- En çok alıntı yapılan makaleler, dergiler, kuruluşlar ve ülkeler hangileridir?
- Baba katılımı çalışmalarında temel araştırma noktaları ve tematik araştırmalar nelerdir?
- En çok hangi yayından alıntı yapılmıştır?
- Türkiye’de baba katılımı çalışmalarının tematik alanları nelerdir?

Bu çalışma, baba katılımı çalışmalarının kavramsal zenginliğini ortaya koyarak, saha araştırmacılarının mevcut ve gelecekteki araştırma eğilimlerini anlamalarına ve dolayısıyla daha yenilikçi ve yaratıcı çalışmalar tasarlamalarına yardımcı olabilir. Ayrıca çalışma bulguları, araştırmacıların mevcut ve gelecekteki araştırma eğilimlerini anlamalarına yardımcı olabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Arama stratejisi

Scopus’ta “baba katılımı” ve “aile” sorgusu yapılmıştır.

Dahil etme ve hariç tutma ölçütleri

Baba katılımına ilişkin farklı akademik dergilerde yayınlanmış dili İngilizce, türü “makale” olan çalışmalar dahil edilme kriterleri olarak değerlendirilmiştir. Mektuplar, gazete makaleleri, konferans özetleri, başyazılar, tezler, biyografiler, kitap eleştirileri, konferans sunumları, haberler, kopya yayınlar, yazarlar tarafından

geri çekilen yayınlar vb. hariç tutulmuştur. Arama sonuçlarına, dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre literatür taranmış ve sonuçta 905 makale değerlendirilmiştir.

Bibliyometrik analiz yazılımı

Çalışmada Scopus veri tabanında yer alan baba katılımına ilişkin makalelerin bibliyometrik analizinin yapılabilmesi için R yazılımı kullanılmıştır. Bu yazılım, arayüzü herhangi bir kod gerektirmeyen, internet üzerinde çalışan, bibliyometrik analizler için tasarlanmış bir uygulamadır. Anahtar kelime ağ haritalaması için VOSviewer yazılımı da kullanılmıştır (54). Çalışmada baba katılımı konusunda yayımlanan makalelerin kavramsal çerçevesi sunulmuş ve alanda en etkili makaleler ve üretken yazarlar tespit edilmiştir.

BULGULAR

Performans analizi

Çalışma, yayınların yıllık yayın artış oranının incelenmesini, en çok yayın yapan yazar ve atıf alan derginin yanı sıra en çok yayın ve atıf alan kuruluş ve belgenin belirlenmesini içermektedir. Çalışmada ayrıca yayın ve atıf sayısı bakımından en yüksek üretkenliğe sahip yazar ve ülke belirlenmekte, anahtar kelime analiz ile verilerin performans analizi değerlendirilmektedir. Biblioshiny kullanılarak elde edilen baba katılımı için tanımlayıcı analizler gerçekleştirilmiştir. Veri dosyasındaki ana bilgiler Şekil 1’de gösterilmektedir.

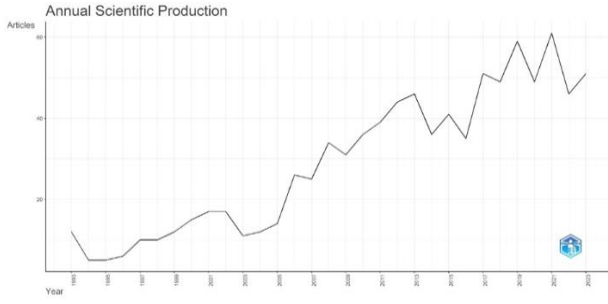


Şekil 1. Temel bilgi

Scopus veri tabanında 1993-2023 yılları arasında 333 kaynaktan baba katılımına ilişkin 905 yayın analiz edilmiştir. Yayınlar yıllık %4,94 oranında artarken, makalelerin ortalama yaşı 11 olup her makalenin ortalama 36,21 atıf aldığı belirlenmiştir. 2136 yazardan 107’sinin makaleleri tek yazarlı, %12,38’i uluslararası ortak yazarlı olarak yayımlandığı belirlenmiştir.

Yayın eğilimleri

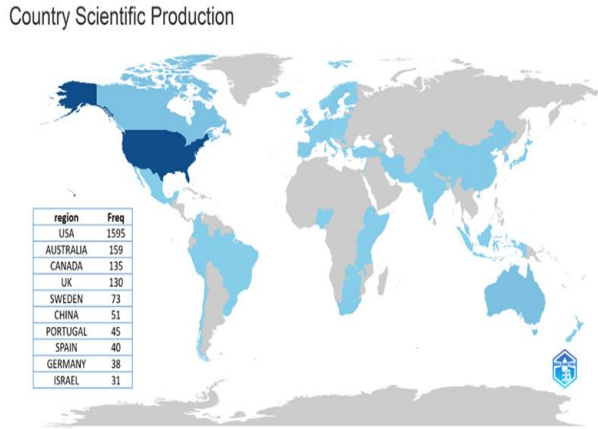
Şekil 2’ye göre, dünya çapında bilim insanları arasında baba katılımıyla ilgili yapılan yayınlara gösterilen ilginin değişiklik gösterdiği görülmektedir. 2023 yılında 51, 2022’de 46, 2021’de 61, 2020’de 49, 2019’da 59, 2018’de 49, 2017’de 51, 2016’da 35 ve 2015’te 41 yayın yapıldığı analiz edilmiş, 2021 yılı, baba katılımıyla ilgili araştırmaların en fazla olduğu yıl olarak belirlenmiştir.



Şekil 2. Baba katılımı çalışmalarının yıllara göre dağılımı

Ülke veya bölge analizi

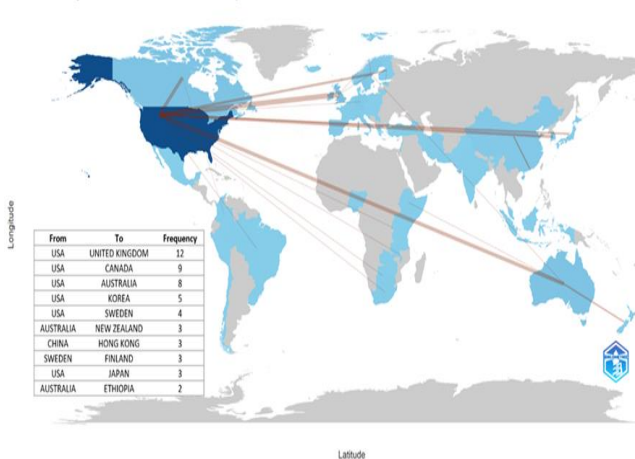
Baba katılımıyla ilgili yapılan çalışmalara ilişkin dünya yoğunluk haritası Şekil 3'te gösterilmektedir.



Şekil 3. Ülke bilimsel üretimi

Haritada lacivert, mavi ve gri renkleri sırasıyla; en çok yayın yapan ülkeyi, daha az yayın yapan ülkeyi ve hiç yayın yapmayan ülkeyi göstermektedir. Şekil 3'teki tablo baba katılımıyla ilgili yayın yapan en verimli 10 ülkeyi göstermektedir. Tabloya göre en verimli ülke ABD'dir (1595). ABD'yi Avustralya (159), Kanada (135) ve İngiltere (130)'nin takip ettiği görülmektedir. Şekil 4'te ülkelerin iş birliği haritası incelendiğinde, baba katılımı çalışmalarında ABD'nin İngiltere, Kanada, Avustralya, Kore, İsveç ve Japonya ile iş birliği yaptığı, en fazla iş birliği yapan ülkenin ABD olduğu görülmektedir.

Country Collaboration Map



Şekil 4. Ülkeler arası işbirliği haritası

Kurumsal analiz

Baba katılımı konulu araştırmalara katkı sağlayan yazarların kurum veya bağlı olduğu ilk 10 kurum Tablo 1'de verilmiştir. 1993-2023 yılları arasında "University of California" 55 yayınlı birinci, "University of Maryland" 39 yayınlı ikinci, "University of Sydney" ise 37 yayınlı üçüncü sırada yer almaktadır.

Tablo 1. Baba katılımı araştırmacılarının çalıştığı kurumlar

Affiliated organization	object
UNIVERSITY OF CALIFORNIA	55
UNIVERSITY OF MARYLAND	39
UNIVERSITY OF SYDNEY	37
STATE UNIVERSITY OF ARIZONA	34
BRYGHAM YOUNG UNIVERSITY	33
UNIVERSITY OF MICHIGAN	31
STATE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	27
TEMPLE UNIVERSITY	27
OHIO STATE UNIVERSITY	27
UNIVERSITY OF GEORGIA	27

Yazar analizi

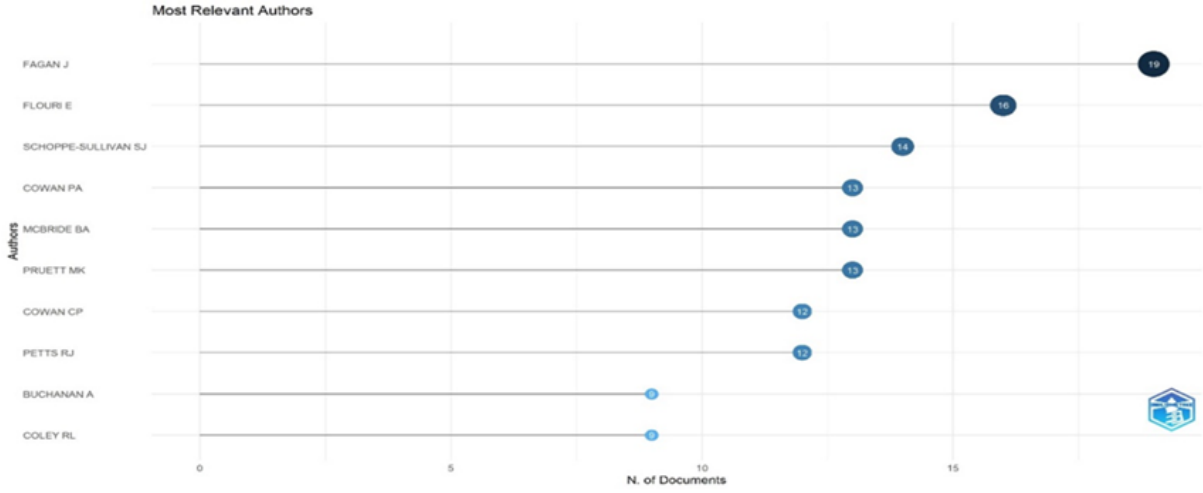
Baba katılımına ilişkin farklı yayınlarda toplam 861 araştırma makalesi yayınlanmış ve toplam 1964 kişi tarafından yazılmıştır. Şekil 5 en çok yayın yapan yazarları göstermektedir. Yayın sayısına göre Fagan J 19 makaleyle birinci, Flouri E 16 makaleyle ikinci, Schoppe-Sullivan SJ ise 14 makaleyle üçüncü sırada yer almıştır. Şekil 6, alınan atıflar ve dünya çapındaki çeşitli yayınlar açısından en alakalı yazarları vurgulamaktadır. Nepomnyaschy L 104 alıntıyla birinci, Schoppe-Sullivan SJ 87 alıntıyla ikinci, Akiyama Y., Shinohara R., Yamagata Z. ve Yamazaki S ise 86 alıntıyla üçüncü sırada yer almıştır.

Dergi analizi

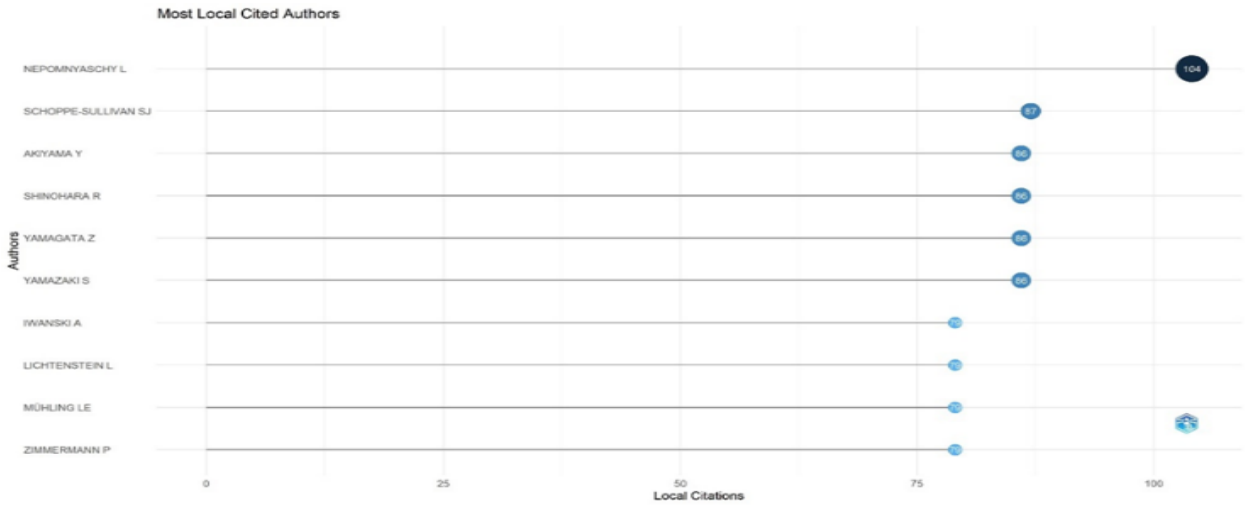
Baba katılımı makalelerinin yayın sayısına göre sıralaması Tablo 2'de verilmiştir. "Marriage And Family Magazine" dergisi 60 makaleyle birinci, "Journal Of Family Issues" 58 makaleyle ikinci, "Family Relations" 38 makale ile 3. ve "Journal Of Family Psychology" makaleyle dördüncü sırada yer almıştır. Baba katılımı olan yayınların kaynaklarına yapılan toplam atıf sayısına göre sıralaması Tablo 3'te verilmiştir. Tablo 3'e göre "Journal Of Marriage And Family" 1683 atıfla ilk sırada yer almaktadır. "Journal Of Marriage And The Family" 1313 atıfla ikinci, "Journal of Family Issues" ise 1081 atıfla üçüncü sırada yer almaktadır.

Tablo 2. Baba katılımı konusunu en çok yayınlayan dergiler

Sources	object
MARRIAGE AND FAMILY MAGAZINE	60
JOURNAL OF FAMILY ISSUES	58
FAMILY RELATIONS	38
JOURNAL OF FAMILY PSYCHOLOGY	32
JOURNAL OF CHILD AND FAMILY STUDIES	23
CHILDREN AND YOUTH SERVICES REVIEW	21
EARLY CHILD DEVELOPMENT AND CARE	19
SEX ROLES	17
FAMILY PROCESS	14
COMMUNITY, WORK AND FAMILY	13



Şekil 5. En çok yayını olan yazarlar



Şekil 6. En çok atıf alan yazarlar

Tablo 3. Baba katılımı konusunda en çok atıf alan dergiler

Sources	object
MARRIAGE AND FAMILY MAGAZINE	1683
JOURNAL OF FAMILY ISSUES	1081
CHILD DEVELOPMENT	1073
JOURNAL OF FAMILY PSYCHOLOGY	899
FAMILY RELATIONS	619
DEVELOPMENTAL PSYCHOLOGY	602
FATHER'S ROLE IN CHILD DEVELOPMENT	589
DEMOGRAPHY	576
FATHERHOOD	385

Referansların analizi

En verimli makale, kümülatif olarak en fazla alıntı yapılan makaledir. Buna göre en verimli on makale Tablo 4'te sunulmuştur. Tabloya göre, Cabrera ve ark. (2000)'ın "Giant Child" dergisinde yayınlanan "Fatherhood in the Twenty-First Century" başlıklı makalesi 900 alıntıyla ilk sırada yer almaktadır. Marsiglio ve arkadaşlarının (2000) "Journal of Marriage and Family" dergisinde 717 kez alıntılanan "Scholarship on Fatherhood in the 1990s and Beyond" adlı makalesi ikinci sırada ve üçüncü sırada 688 referansla Yeung ve ark. (2001) tarafından "J Married

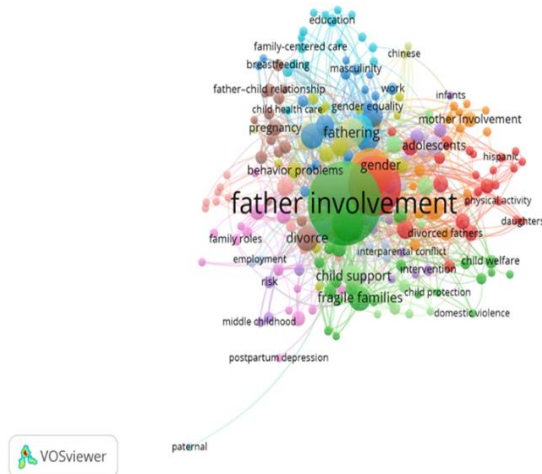
Family" dergisinde "Time Children Spend with Fathers in Strong Families" başlıklı makalesi bulunmaktadır.

Tablo 4. En üretken yayınlar

Yazar/Dergi	DOI	Toplam Atıf
CABRERA NJ, 2000, GIANT CHILD	10.1111/1467-8624.00126	903
MARSIGLIO W, 2000, J MARRIED FAMILY	10.1111/j.1741-3737.2000.01173.x	717
YEUNG WJ, 2001, J MARRIED FAMILY	10.1111/j.1741-3737.2001.00136.x	688
ALLEN SM, 1999, J MARRIAGE FAM	10.2307/353894	619
WALL G, 2007, GENDER SOC	10.1177/0891243207304973	337
WALDFOGEL J, 2010, THE CHILD OF THE FUTURE	10.1353/foc.2010.0002	310
CARLSON MJ, 2006, J MARRIAGE FAM	10.1111/j.1741-3737.2006.00239.x	297
AMATO PR, 1999, J MARRIAGE FAM	10.2307/353755	286
FLOURE E, 2004, BR J EDUC PSYCHOL	10.1348/000709904773839806	284
SCHOPPE-SULLIVAN SJ, 2008, J FAM PSYCHOL	10.1037/0893-3200.22.3.389	252

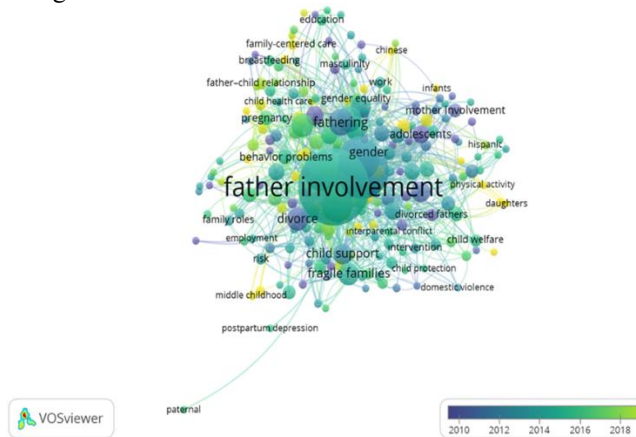
Anahtar kelime analizi

Anahtar kelimeler ve araştırma bilgi tabanı ile çalışmanın ortak etkilerini ortaya çıkarmak için VOSviewer kullanılmış ve 1887 anahtar kelime kullanıldığı belirlenmiştir. Şekil 7’de gösterildiği gibi VOSviewer yazılımında eşik değeri 3’e ayarlanarak 230 anahtar kelime analiz için değerlendirilmiştir. Her renkle farklı bir anahtar kelime kümesi oluşturulmuştur. Şekil 7’de her daire, baba katılımı ağı temasına ait belirli bir anahtar kelimenin ve alt alanın varlığını göstermektedir. Benzer renkteki bir daire, bir karşılaştırma bölgesindeki dağılımı temsil etmektedir. Öge sayısına göre en büyük kümeye “baba katılımı” adı verilmektedir. Bu kümede “çocuk istismarı, çocuk davranış sorunları, çocuğa kötü muamele” gibi anahtar kelimeler yer almaktadır. İkinci en büyük kümeye “babalar” adı veriliyor ve “İspanyol, ergenlik, bilişsel gelişim” gibi anahtar kelimeler vardır. Üçüncü en büyük kümeye “ebeveynlik” adı veriliyor ve “kültürleşme, alkol kullanımı, boşanmış babalar” gibi anahtar kelimeler bulunmaktadır.



Şekil 7. Eşzamanlı anahtar sözcükler

VOSviewer yazılımı ile "Overlay görselleştirme" anahtar kelimeleri yayınlanma yılına göre farklı renklendirilmiş ve literatürde yer aldığı zaman aralıkları belirlenmiştir. Çalışmada yeni eklenen terimlerin ortalama (sarı) yayın yılı 2020'dir. Makalelerin renkleri yayınlandıkları tarihten itibaren geçen süreye göre belirlenmiştir. 2010 yılından 2020 yılına kadar geçen süre (Mavi-Yeşil-Sarı Renk) Şekil 8'de gösterilmektedir.



Şekil 8. Anahtar kelime zaman çizelgesi

Daha önce kullanılan “divorce, teenagers, low income, immigrants, child care” (“boşanma, gençler, düşük gelir, göçmenler, çocuk bakımı”) gibi anahtar kelimeler 2010-2018 yılları arasında yoğun olarak çalışılan anahtar kelimeler iken, son zamanlarda “mental health, family-centered care, maternity care, intervention, personal care” (ruh sağlığı, aile merkezli bakım, doğum bakımı, müdahale, kişisel bakım”) gibi anahtar kelimelerin kullanılmaya başlandığı görülmektedir

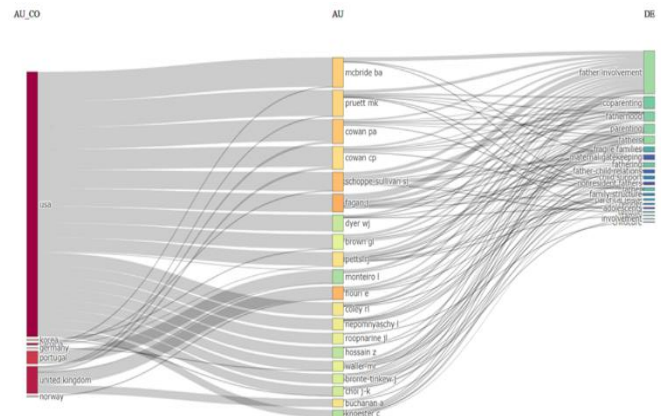
Bilimsel haritalama analizi

Bilimsel haritalama, çeşitli bilimsel ve teknik etkinlikleri görselleştirmek, analiz etmek ve modellemek için hesaplamalı tekniklerin uygulanmasıdır (53).

Üç alan arsası

Literatür taraması sırasında konular, anahtar kelimeler veya makaleler arasındaki ilişkileri göstermek için üç alanlı çizimin kullanılması sıklıkla tercih edilen bir görselleştirme yöntemi olabilir. Bu, farklı araştırma alanlarını temsil eden verileri görsel olarak karşılaştırmak veya analiz etmek için kullanılır. “Sankey diyagramı” olarak adlandırılan bu diyagramda ilişkilendirilecek üç parametre (anahtar kelime, yazar adı ve ülke) programda ayarlanmıştır ve her parametre için önde gelenler Şekil 9’da verilmiştir.

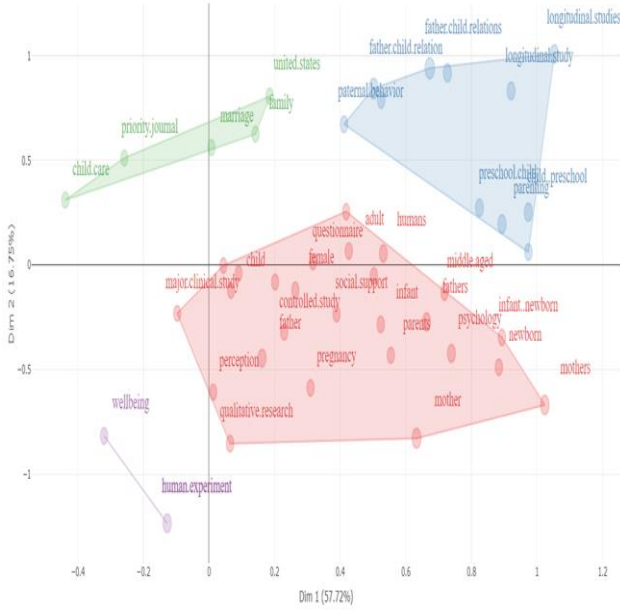
Şekil 9'daki kutuların boyutu parametreler arasındaki ilişkinin büyüklüğünü göstermektedir. Bu diyagramdaki kutuların boyutu literatürdeki etkili parametrelere atıfta bulunmaktadır. Lider ülke “ABD”, başyazar “Mcbride BA” ve en çok kullanılan anahtar kelime “father involvement=baba katılımı”dır.



Şekil 9. Üç alan grafiği

Faktor analizi

Faktör analizi, bu tür araçların içindeki istatistiksel bir tekniktir ve genellikle karmaşıklığı azaltmak ve çok değişkenli veri kümelerindeki gizli yapıları ortaya çıkarmak için kullanılır. Bir veri setindeki değişkenler arasındaki ilişkileri anlamak, veri setini daha anlaşılır ve yönetilebilir hale getirmek için kullanılan bir yöntemdir (54). Bu analiz genellikle faktör yükleri adı verilen katsayılarla ifade edilir. Bu yüklemeler değişkenlerin hangi faktörlerle ilişkili olduğunu veya belirli değişkenler arasındaki ortaklığı hangi faktörlerin açıkladığını gösterir. Anahtar kelimelerin oluşturduğu faktör analizi Şekil 10'da verilmektedir.



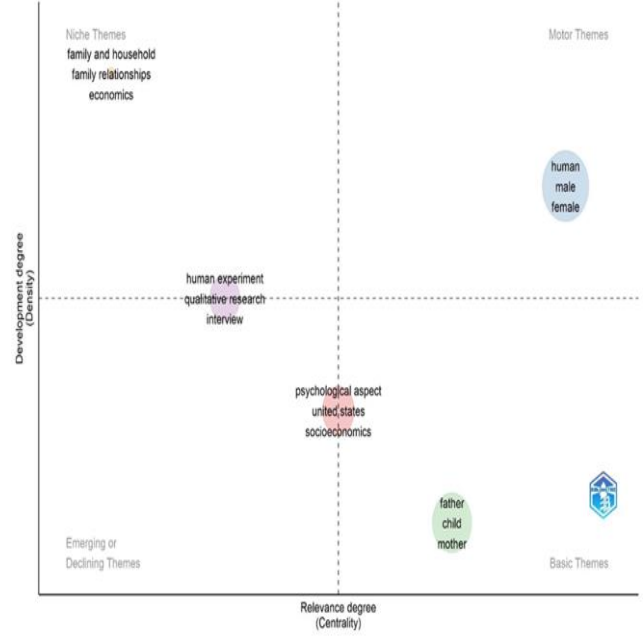
Şekil 10. Anahtar kelimelerin faktör analizi

Faktör analizi sonucunda baba katılımına ilişkin makalelerin anahtar kelimeleri incelendiğinde, faktör yükü yüksek bazı kavramlar ve "gebelik, anne, bebek, orta yaşlı, anket, büyük klinik çalışma" gibi anahtar kelimeler kırmızı renkte toplanmıştır. "Baba davranışı, baba çocuk ilişkileri, boylamsal çalışma" anahtar kelimeleri de mavi kümede toplanmıştır. "Çocuk bakımı, evlilik, aile" anahtar kelimeleri de yeşil kümede toplanmıştır. Mor kümede "refah, insan deneyi" anahtar kelimeleri toplanmıştır.

Tematik harita

Tematik harita, araştırma literatüründe kullanılan kelimeler, konular veya anahtar kelimeler arasındaki ilişkileri görsel olarak temsil etmek için oluşturulan bir grafikdir. Diyagramın motor teması kısmındaki kümeler incelenen anahtar kelimenin en temel çalışma alanlarına ait kümeleri göstermektedir. Diyagramın temel tema bölümündeki kümeler, ilgilenilen anahtar kelimenin temel olduğunu ve dönüşümde olduğunu, diğer bir deyişle gelişmeye devam eden kümeleri göstermektedir. Diyagramın yükselen veya azalan tema kısmı yeni ortaya çıkan veya azalan anahtar kelimeleri gösterirken, niş teması ise üzerinde çok sayıda çalışmanın olduğu ancak bu çalışmaların diğer çalışmalardan izole edildiği anahtar kelimeleri göstermektedir. Bu nedenle ele alınan anahtar kelimede temalara ilişkin hangi bilimsel çalışmaların ön planda olduğunu anlamak için diyagramın temel tema ve motor tema bölümlerini dikkate almak gerekir. Alanın ana araştırma konularını belirlemek için yazarın anahtar kelimeleri kullanılarak baba katılımına ilişkin makalelerin tematik bir incelemesi yapılmıştır. Şekil 11'de ilgili çalışmaların farklı yoğunluklarda da olsa dört tema altında toplandığı görülmektedir.

Yazarların anahtar kelimelerine bakıldığında "psikolojik bakış açısı, ebeveyn" (psychological aspect, parent) gibi anahtar kelimeler bilimsel çalışmalarda ön planda yer almaktadır.



Şekil 11. Anahtar kelimelere dayalı tematik harita

Çok konuşulan konular

1993'ten 2023'e kadar yıllara göre baba katılımına ilişkin literatürde trend olan anahtar kelimeler Tablo 5'te verilmektedir.

2018'in ilk çeyreği, 2022'nin ikinci çeyreği ve 2023'ün üçüncü çeyreğinde en trend anahtar kelime "married person" (evli birey) olmuştur. 2022 yılının üçüncü çeyreğinde; "large clinical trial, mental health, childhood, low-income group, thematic analysis, caregiving behavior, Kenya, postpartum depression" (büyük klinik çalışma, ruh sağlığı, çocukluk, düşük gelir grubu, tematik analiz, bakım verme davranışı, Kenya, doğum sonrası depresyon) bu alanda en çok çalışılan anahtar kelimeler olmuştur.

Tablo 5. Yıla göre trend konular

Konu	yıl_ç1	yıl_med	yıl_ç3
married person	2018	2022	2023
large clinical trial	2016	2019	2022
mental health	2015	2020	2022
childhood	2018	2020	2022
lowest income group	2018	2020	2022
thematic analysis	2019	2021	2022
care behavior	2020	2021	2022
Kenya	2020	2022	2022
postpartum depression	2018	2022	2022
child	2012	2018	2021

Ağaç haritası

Ağaç haritası hiyerarşik veri yapılarını görselleştirmek için kullanılan bir grafik türüdür. Veriler dikdörtgenlerin alanları kullanılarak temsil edilir. Bu dikdörtgenler hiyerarşik bir yapıdaki kategorileri veya alt kategorileri temsil eder. Büyük dikdörtgenler genellikle daha geniş kategorileri temsil ederken, küçük dikdörtgenler alt kategorileri veya alt bölümleri temsil eder. Her kategorinin veya alt kategorinin değerini veya boyutunu göstermek için dikdörtgenlerin renkleri ve boyutları kullanılabilir.

Anahtar kelimelerin yazarların kullanım sıklığını gösteren Ağaç haritası Şekil 12’de verilmiştir.

Şekil 12'deki mavi dikdörtgenle gösterildiği gibi, %9 ile (toplam anahtar kelimelerin %9 ile karşılık gelen) en yüksek kullanım oranının "erkek" olduğu, "kadın" anahtar kelimesinin oranının %8 olduğu görülmektedir.



Şekil 12. Anahtar kelimelerin ağaç haritası

TARTIŞMA

Çalışmada, Scopus veri tabanında 1993-2023 yılları arasında 333 kaynakta yayınlanan baba katılımına ilişkin 905 makale çeşitli kriterler dikkate alınarak analiz edilmiştir. Bu kriterler yıllara göre makale sayısı, en çok makalenin yayınlandığı ülke, partner ülkeler, en çok yayın yapan üniversiteler, en çok yayın yapan yazarlar, en çok atıf alan yayınlar ve en çok makalenin yayınlandığı dergi olarak belirlenmiştir.

Veriler incelendiğinde baba katılımına ilişkin yayınların sayısında zaman içinde değişkenlik olduğu; 2021 yılının baba katılımına yönelik araştırmaların en fazla arttığı yıl olduğu görülmüştür (Şekil 2). Bu artışın olası nedenleri arasında bilimsel çalışma olanaklarının artması, dünya çapında bilgiye erişimin kolaylaşması, baba katılımının bilimsel temellerinin yıllar geçtikçe güçlenmesi sayılabilir. Bilimsel verilerin dünyanın farklı yerlerindeki birçok babanın bakım davranışlarına yansımaya olasılığı da bir diğer neden olarak tartışılabilir.

Yapılan analizde dünya çapında en fazla yayına sahip ülkenin ABD olduğu, onu Avustralya ve Kanada'nın takip ettiği belirlenmiştir (Şekil 3).

Baba katılımının yazıldığı çalışmalarda ABD'nin İngiltere, Kanada, Avustralya, Kore ve Japonya ile iş birliği yaptığı görülmektedir. Kanada, Brezilya ve Kolombiya ile iş birliği içindedir. En fazla iş birliği yapan ülkenin ABD olduğu söylenebilir (Sekil 4).

Baba katılımı hakkında 1993-2023 yılları arasında toplam 2136 kişinin yazdığı makaleler arasında Fagan J 19 makaleyle birinci, Flouri E 16 makaleyle ikinci, Schoppe-Sullivan SJ ise 14 makaleyle üçüncü sırada yer almıştır (Şekil 5). Nepomnyaschy L 104 alıntıyla birinci, Schoppe-Sullivan SJ 87 alıntıyla ikinci yazar, Akiyama Y., Shinohara R., Yamagata Z. ve Yamazaki S ise 86 alıntıyla üçüncü yazar olmuştur (Şekil 6). Atıf sayısı yüksek olan yayınlar, yazıldığı yıllarda diğer araştırmalara temel

oluşturmuş ve zamanla çoğu ülkede baba davranışına/bakımına da yansımıştır. “Journal of Marriage and Family” dergisi 60 makale ile “baba katılımı” konulu yayın yapan dergiler sıralamasında ilk sırada, “Journal of Family Issues” 58 makale ile ikinci sırada ve “Family Relations” dergisi 38 makale ile üçüncü sırada yer almaktadır (Tablo 2). Atıf yapılan makalelerin yayınlandığı dergiler incelendiğinde, “Journal of Marriage and Family” dergisinin 1683 atıfla ilk sırada, “Journal of Marriage and The Family” dergisinin 1313 alıntıyla ikinci sırada ve “Journal of Family Issues” dergisinin 1081 alıntıyla üçüncü sırada yer aldığı belirlenmiştir (Tablo 3). Baba katılımı konulu makale yazarlarının çalıştığı kurumların sırasıyla University Of California, University Of Maryland ve University Of Sydney olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

En verimli makale, kümülatif olarak en fazla alıntı yapılan makaledir. Buna göre 2000 yılında “Giant Child” dergisinde yayınlanan ve Cabrera NJ tarafından yazılan “Fatherhood in the Twentieth Century” başlıklı makale 903 alıntıyla ilk sırada yer almaktadır. İkinci sırada Marsiglio ve ark. (2000)’ın 717 alıntı ile “Journal of Marriage and Family” dergisinde yayınlanan “Fatherhood Scholarship in the 1990s and Beyond” başlıklı makalesinin yer aldığı, daha sonra 688 referansla Yeung ve ark. (2001) tarafından “Married Family” dergisi’nde yayınlan “Children’s Time with Fathers in Intact Families” adlı makalenin bu makaleleri izlediği görülmektedir (Tablo 4). Analiz doğrultusunda dünya çapında baba katılımına ilişkin makale ve alıntı sayısının arttığı belirlenmiştir. Pek çok ülkede konunun hala güncel olduğu anlamına gelen bu durum, bu konuda çalışma yapmayı planlayanlara fikir verebilir. Ancak baba katılımı hala birçok ailenin en önemli destek ihtiyacı olabilmektedir. Ebeveynleriyle güvenli, destekleyici, karşılıklı bir ilişki kuran çocuklar aynı zamanda baba katılımının sevgisini ve sıcaklığını da deneyimlediğinde aile refahı artmaktadır.

Baba katılımı ağı temasının alt alanı incelendiğinde en büyük küme “father involvement=baba katılımı” olarak adlandırılmıştır. Bu kümede “çocuk istismarı, çocuk davranış sorunları, çocuğa kötü muamele” (child abuse, child behavior problems, child maltreatment) gibi anahtar kelimeler yer almıştır. İkinci en büyük küme ise “fathers=babalar” olarak adlandırılmış ve “İspanyol, ergenlik, bilişsel gelişim” (Spanish, adolescence, cognitive development) gibi anahtar kelimeleri içermiştir. Üçüncü en büyük kümeye “ebeveynlik=parenthood” adı verilmiş, “Kültürleşme, alkol kullanımı, boşanmış babalar” gibi anahtar kelimeleri içerdiği belirlenmiştir (Şekil 7). VOSviewer yazılımı ile “Overlay görselleştirme” anahtar kelimeleri yayınlanma yılına göre farklı renklendirilmiş ve literatürde yer aldığı zaman aralıkları belirlenmiştir. Buna göre daha önce literatürde kullanılan “boşanma, ergenler, düşük gelir, göçmenler, çocuk bakımı” gibi anahtar kelimeler 2010-2018 yılları arasında yoğun olarak çalışılan anahtar kelimeler olurken, “ruh sağlığı, aile merkezli bakım, doğum bakımı, müdahale, öz-yeterlik” gibi anahtar kelimelerin son dönemde kullanılmaya başlandığı söylenebilir (Şekil 8).

Faktör analizi sonucunda baba katılımına ilişkin makalelerin anahtar kelimeleri incelendiğinde; "gebelik, anne, orta yaşlı, okul öncesi çocuk, bebek, çocuk-ebeveyn ilişkisi, anket, anne-baba katılımı" gibi faktör yükü yüksek

bazı kavramlar ve anahtar kelimeler ortaya çıkmıştır. Kırmızı kümede “hamilelik, anne, bebek, orta yaşlı, anket, önemli klinik çalışma” gibi anahtar kelimeler toplanmıştır. “Baba davranışı, baba-çocuk ilişkileri, boylamsal çalışma” anahtar kelimeleri de mavi kümede toplanmıştır. “Çocuk bakımı, evlilik, aile” anahtar kelimeleri de yeşil kümede toplanmıştır. Mor kümede “refah, insan deneyi” anahtar kelimeleri toplanmıştır.

SONUÇLAR

Baba katılımı konusu hem sosyal hem de bilimsel düzeyde önemli bir konudur. Çalışmada baba katılımı alanındaki yayınlar belge, kaynak, üniversite, yazar ve ülke bazında bibliyometrik analiz yöntemiyle incelenerek okuyucu ve araştırmacılar için en temel okuma listesi, en kısa şekilde hazırlanmaya çalışılmıştır. Çalışmada Scopus veri tabanı kullanılmış olup iki yazılım (R Studio ve Vosviewer) tercih edilmiştir. Baba katılımına yönelik çalışmaların çoğunun tanımlayıcı nitelikte olduğu ve son yıllarda müdahale çalışmalarının arttığı görülmektedir. Amerika, Kanada, Avustralya ve Kore gibi ülkelerde baba katılımına yönelik çalışmaların daha fazla olduğu ancak Türkiye’de nispeten daha az sayıda çalışmanın olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın yazarları, bu kadar önemli bir kavramın dünya ölçeğinde ve kendi ülkelerindeki mevcut durumunun değerlendirilmesinde bu alanda yapılan yayınların incelenip belirli kriterlerle değerlendirilmesini çok önemli bulmuşlardır. Bu çalışma, baba katılımına bütünsel bir bakış açısı sağlayarak literatür analizini kolaylaştırmayı amaçlamıştır. Çalışma bulgularımızın baba katılımı araştırmacılarının daha az çalışılan konularına ilişkin bilgi birikimine katkıda bulunacağı ve bu konuların çalışılarak bu alandaki literatürün genişletilmesine ve derinleşmesine, kanıta dayalı uygulamaların artmasına ve geliştirilmesine katkıda bulunacağı umulmaktadır.

Teşekkürler

Bu çalışmada kullandığımız tüm makalelerin yazarlarına teşekkür ediyoruz.

Finansman

Bu çalışma herhangi bir destekten faydalanmamıştır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: F.Y., G.D.; Tasarım: F.Y., G.D.; Veri Toplama ve/veya İşleme: F.Y., G.D.; Analiz ve/veya Yorum: F.Y., G.D.; Literatür Taraması: F.Y., G.D.; Makale Yazımı: F.Y., G.D.; Eleştirel İnceleme: F.Y., G.D.

KAYNAKLAR

1. Bermúdez Jaimes ME, Carrillo Ávila S, Suarez L, Gutierrez MC. Father’s perceptions of their role and involvement in the family: a qualitative study in a Colombian sample. *Revista Costarricense de Psicología*, 2016;35(2):161-78.
2. Bjornholt M. Changing men, changing times; fathers and sons from an experimental gender equality study. *Sociol Rev*. 2014;62(2):295-315.
3. Dearing E, Kreider H, Simpkins S, Weiss HB. Family involvement in school and low-income children’s literacy: longitudinal associations between and within families. *J Educ Psychol*. 2006;98:653-64. <https://doi.org/10.1037/0022-0663.98.4.653>.

4. Lamb ME. The history of research on father involvement. *Marriage Fam Rev*. 2000;29(2-3):23-42. https://doi.org/10.1300/J002v29n02_03.
5. Cabrera NJ, Volling BL, Barr R. Fathers are parents, too! Widening the lens on parenting for children’s development. *Child Dev Perspect*. 2018;12(3):152-7. <https://doi.org/10.1111/cdep.12275>
6. Monteiro L, Torres N, Salinas-Quiroz F. Predictors of father’s involvement in a sample of Portuguese families. The role of parenting beliefs. *Suma Psicol*. 2019;26(2):94-102. <https://doi.org/10.14349/sumapsi.2019.v26.n2.5>.
7. Phares V, Lopez E, Fields S, Kamboukos D, Duhig AM. Are fathers involved in pediatric psychology research and treatment? *J Pediatr Psychol*. 2005;30(8):631-43. <https://doi.org/10.1037/fam0000156>.
8. Cabrera NJ, Tamis-LeMonda CS, Bradley RH, Hofferth S, Lamb ME. Fatherhood in the twenty-first century. *Child Dev*. 2000;71(1):127-36. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00126>
9. Cotter D, Hermesen JM, Vanneman R. The end of the gender revolution? Gender role attitudes from 1977 to 2008. *Am J Sociol*. 2011;117(1):259-89.
10. d’Orsi D, Verissimo M, Diniz E. Father involvement and maternal stress: The mediating role of coparenting. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(8):5457. <https://doi.org/10.3390/ijerph20085457>.
11. Palkovitz R. Expanding our focus from father involvement to father-child relationship quality. *J Fam Theory Rev*. 2019;11:576-91. <https://doi.org/10.1111/jftr.12352>.
12. Guerrero AD, Chu L, Franke T, Kuo AA. Father involvement in feeding interactions with their young children. *Am J Health Behav*. 2016;40(2):221-30. <https://doi.org/10.5993/AJHB.40.2.7>.
13. Saaka M, Awini S, Kizito F, Hoeschle-Zeledon I. Fathers’ level of involvement in childcare activities and its association with the diet quality of children in Northern Ghana. *Public Health Nutr*. 2023;26(4):771-8.
14. Shafer K, Renick AJ. Depressive symptoms and father involvement in Canada: evidence from a National Study. *Can Rev Sociol/Revue canadienne de sociologie*. 2020;57(2):197-222.
15. Planalp EM, Braungart-Rieker JM. Determinants of father involvement with young children: evidence from the early childhood longitudinal study–birth cohort. *J Fam Psychol*. 2016;30(1):135. <https://doi.org/10.1037/fam0000156>.
16. Allport BS, Johnson S, Aqil A, Labrique AB, Nelson T, KC A, et al. Promoting Father Involvement for Child and Family Health. *Acad Pediatr*. 2018;18(7):746-53. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2018.03.011>
17. Antunes N, Vieira-Santos S, Ribeiro MT, Roberto MS. Portuguese version of the Partner Support for Father Involvement Scale: preliminary validation. *J Child Fam Stud*. 2019;28:917-27.
18. Barker B, Illes JE, Ramchandani PG. Fathers, fathering and child psychopathology. *Curr Opin Psychol*. 2017;15:87-92.

19. Carlson MJ. Family structure, father involvement, and adolescent behavioral outcomes. *J Marriage Fam.* 2006;68(1):137-54. <https://doi.org/3600362>
20. Tichenor V, Quillan J, Greil AL, Contreras R, Shreffler KM. The importance of fatherhood in US married and cohabiting men. *Fathering.* 2011;9(3):232-51.
21. Opondo C, Redshaw M, Savage-McGlynn E, Quigley MA. Father involvement in early child-rearing and behavioral outcomes in their pre-adolescent children: evidence from the ALSPAC UK birth cohort. *BMJ Open.* 2016;6(11):e012034. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012034>.
22. Cotter D, Hermesen JM, Vanneman R. The end of the gender revolution? Gender role attitudes from 1977 to 2008. *Am J Sociol.* 2011;117(1):259-89. <https://doi.org/10.1086/658853>
23. Hook JL, Wolfe CM. New fathers? Residential fathers' time with children in four countries. *J Fam Issues.* 2012;33(4):415-50.
24. Shu X, Meagher KD. Beyond the stalled gender revolution: historical and cohort dynamics in gender attitudes from 1977 to 2016. *Soc Forces.* 2018;96(3):1243-74.
25. Bozok M. Fatherhood in Turkey: between parenthood, masculinity, and working life. Understanding fatherhood in Turkey Series-II. İstanbul: Taymaz Matbaacılık ve Basın Çözümleri Tic. Ltd. Ltd. 2018.
26. Charles P, Spielfogel J, Gorman-Smith D, Schoeny M, Henry D, Tolan P. Disagreement in parental reports of father involvement. *J Fam Issues.* 2016;37(6):826-49. <https://doi.org/10.1177/0192513X16644639>
27. Herzog MJ, Umaña-Taylor AJ, Madden-Derdich DA, Leonard SA. Adolescent mothers' perceptions of fathers' parental involvement: satisfaction and desire for involvement. *Fam Relat.* 2007;56(3):244-57. <https://doi.org/10.1111/j.1741-3729.2007.00456.x>.
28. Downer J, Campos R, McWayne C, Gartner T. Father involvement and children's early learning: a critical review of published empirical work from the past 15 years. *Marriage Fam Rev.* 2008;43:67-108. <https://doi.org/10.1080/0149420802010264>.
29. Flouri E, Midouhas E, Narayanan MK. The relationship between father involvement and child problem behavior in intact families: a 7-year cross-lagged study. *J Abnorm Child Psychol.* 2016;44(5):1011-21. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-0077-9>.
30. Fagan J, Lee Y. Effects of fathers' and mothers' cognitive stimulation and household income on toddlers' cognition: variations by family structure and child risk. *Fathering: J Theory Res Pract Men Fathers.* 2012;10:140-59. <https://doi.org/10.1111/jftr.12044>.
31. Kim SW, Hill NE. Including fathers in the picture: a meta-analysis of parental involvement and student's academic achievement. *J Educ Psychol.* 2015;107:919-34. <https://doi.org/10.1037/edu0000023>.
32. McBride BA, Dyer WJ, Liu Y, Brown GL, Hong S. The differential impact of early father and mother involvement on later student achievement. *J Educ Psychol.* 2009;101(2):498. <https://doi.org/10.1037/a0014238>.
33. Paquette D, Bolté C, Turcotte G, Dubeau D, Bouchard C. A new typology of fathering: defining and associated variables. *Infant Child Dev.* 2000;9(4):213-30.
34. Sarkadi A, Kristiansson R, Oberklaid F, Bremberg S. Fathers' involvement and children's developmental outcomes: a systematic review of longitudinal studies. *Acta Paediatr.* 2008;97(2):153-8.
35. Verissimo M, Santos AJ, Vaughn BE, Torres N, Monteiro L, Santos O. Quality of attachment to father and mother and the number of reciprocal friends. *Early Child Dev Care.* 2011;181(1):27-38.
36. Xu Y, Huang H, Cao Y. Associations among early exposure to neighborhood disorder, fathers' early involvement, and children's internalizing and externalizing problems. *J Evid-Based Soc Work.* 2020;17(5):558-75.
37. Allen S, Daly KJ. The effects of father involvement: an updated research summary. 2007;603:1-27.
38. Yoon S, Bellamy JL, Kim W, Yoon D. Father Involvement and Behavior Problems among Preadolescents at Risk of Maltreatment. *J Child Fam Stud.* 2018;27(2):494-504. [doi:10.1007/s10826-017-0890-6](https://doi.org/10.1007/s10826-017-0890-6).
39. Wilson RE, Obure R, Omokaro P, Salihu HM, Berry EL, Austin DA, et al. Effectiveness of a 24/7 Dad@ curriculum in improving father involvement: profiles of engagement. *Int J MCH AIDS.* 2020;9(1):34-41. <https://doi.org/10.21106/ijma.338>.
40. Levto V, van der Gaag N, Greene M, Kaufman M, Barker G. State of the world's fathers: a MenCare advocacy publication. Washington, DC: Promundo, Rutgers, Save the Children, Sonke Gender Justice, and the MenEngage Alliance; 2015.
41. Noblega M, Guimet M, Ugarte A, Marinelli F. Are fathers' rearing histories associated with their involvement in childrearing? A Peruvian study. *Psychologista.* 2022;36:15-25.
42. Dette-Hagenmeyer DE, Erzinger AB, Reichle B. The changing role of the father in the family. *Eur J Dev Psychol.* 2014;11(2):129-35. <https://doi.org/10.1080/17405629.2014.883313>.
43. Mutanana, N. Social media and political mobilisation: an analysis of the July 2016 Zimbabwe shut down. *Am J Trade Policy.* 2016;4(1):19-24.
44. Morrison EF, Rimm-Kauffman S, Pianta RC. A longitudinal study of mother-child interactions at school entry and social and academic outcomes in middle school. *J Sch Psychol.* 2003;41:185-200. [https://doi.org/10.1016/s0022-4405\(03\)00044-x](https://doi.org/10.1016/s0022-4405(03)00044-x).
45. Maselko J, Hagaman AK, Bates LM, Bhalotra S, Biroli P, Gallis JA. Father involvement in the first year of life: associations with maternal mental health and child development outcomes in rural Pakistan. *Soc Sci Med.* 2019;237:112421. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.112421>.
46. Tanaka K, Okada E, Hirata T, Kimura T, Tamakoshi A. Association between father's involvement with his wife/partner during pregnancy and father-to-infant bonding failure. *Jpn J Public Health.* 2023;70(6): 359-68. <https://doi.org/10.11236/jph.22-035> (Japanese).
47. Marsiglio W, Day RD, Lamb ME. Exploring fatherhood diversity: Implications for conceptualizing father involvement. *Marriage & Family Review.*

- 2000;29(4):269-93.
https://doi.org/10.1300/J002v29n04_03
48. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*. 2007;369(9555):60-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60032-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60032-4).
 49. Zhang Y, Razza R. Father involvement, couple relationship quality, and maternal Postpartum Depression: the role of ethnicity among low-income families. *Maternal Child Health J*. 2022;26(7):1424-1433.
 50. Rakotomanana H, Walters CN, Komakech JJ, Hildebrand D, Gates GE, Thomas DG, et al. Fathers' involvement in child care activities: Qualitative findings from the highlands of Madagascar. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247112.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247112>.
 51. Demir G, Chatterjee P, Pamučar D. Sensitivity analysis in multi-criteria decision making: A state-of-the-art research perspective using bibliometric analysis. *Expert Syst Appl*. 2024;237:121660.
<https://doi.org/10.1016/j.eswa.2023.121660>.
 52. Demir G, Chatterjee P, Zakeri S, Pamucar D. Mapping the evolution of multi-attributive border approximation area comparison method: A bibliometric analysis. *Decis Mak Appl Manag Eng*. 2024;7(1):290-314.
<https://doi.org/10.31181/dmame7120241037>.
 53. Aria M, Cuccurullo C. Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. *J Informetr*. 2017;11(4):959-75.
 54. Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010;84:523-38.
<https://doi.org/10.1007/s11192-009-0146-3>

I'm a Little Refugee in ED: Trauma Exposure and Outcomes in Refugee Children

Mehmet Cihat DEMİR¹, Erdinc SENGULDUR¹

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate the trauma mechanisms, clinical characteristics, and outcomes of refugee children presenting to the emergency department (ED) due to physical injuries.

Material and Methods: This retrospective observational study was conducted at the ED Duzce University school of Medicine Hospital between January 1, 2020, and December 31, 2024. Pediatric patients under the age of 18, identified as refugees or temporary asylum seekers and admitted due to physical trauma, were included. Data regarding demographics, trauma mechanisms, clinical and laboratory findings, and outcomes were analyzed. Psychological trauma cases were excluded. Children who are also foreign nationals but who entered the country for reasons other than asylum, such as work, travel, or education, are excluded.

Results: A total of 167 patients were included. The median age was 11 years (IQR: 4–14), and 37.1% were female. The most frequent trauma mechanisms were falls (45.5%), play-related accidents (16.2%), physical assault (13.8%), and traffic accidents (13.8%). Hospitalized patients were younger (7.5 vs. 12 years, $p=0.014$), had higher ambulance usage (62.5% vs. 14.3%, $p<0.001$), and higher mortality (12.5% vs. 0%, $p<0.001$). Lower hemoglobin, platelet, and uric acid levels, and higher leukocyte counts were observed in hospitalized patients ($p<0.05$).

Conclusion: Refugee children, particularly younger age groups, are at increased risk for severe trauma and related complications. These findings highlight the urgent need for targeted injury prevention strategies and age-specific protection measures in refugee communities.

Keywords: Refugee children; trauma; emergency department; pediatric trauma; refugee health.

Acil Serviste Küçük Bir Mülteciyim: Mülteci Çocuklarda Travma Maruziyeti ve Sonuçları

Amaç: Bu çalışmada, acil servise fiziksel travma nedeniyle başvuran mülteci çocukların travma mekanizmaları, klinik özellikleri ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu geriye dönük gözlemsel çalışma, 1 Ocak 2020- 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'nde yürütülmüştür. Fiziksel travma nedeniyle başvuran, 18 yaş altı ve mülteci veya geçici sığınmacı statüsünde olan çocuk hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Demografik veriler, travma nedenleri, klinik ve laboratuvar bulgular ile hasta sonuçları analiz edilmiştir. Psikolojik travma olguları dışlanmıştır. Yabancı uyruklu olan, ancak iş, gezi ya da eğitim gibi sığınma talebi dışında nedenlerle ülkeye giriş yapan çocuklar dışlanmıştır.

Bulgular: Toplam 167 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 11 (IQR: 4–14) yıl, %37,1'i kızdır. En sık travma nedenleri düşme (%45,5), oyun kazası (%16,2), fiziksel saldırı (%13,8) ve trafik kazası (%13,8) idi. Hastaneye yatırılan hastalar daha küçük yaşta (7,5 vs. 12 yıl, $p=0,014$), daha yüksek ambulans kullanımı (%62,5 vs. %14,3, $p<0,001$) ve mortalite (%12,5 vs. %0, $p<0,001$) oranına sahipti. Bu grupta hemogloblin, trombosit ve ürik asit düzeyleri düşük, lökosit sayıları ise yüksekti (tümü $p<0,05$).

Sonuç: Mülteci çocuklar, özellikle küçük yaş grubu, ciddi travma ve komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Bulgular, bu kırılgan gruba yönelik yaşa özel koruyucu stratejilere duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mülteci çocuklar; travma; acil servis; pediatrik travma; mülteci sağlığı.

1 Düzce University, School of Medicine, Department of Emergency Medicine, 81620, Düzce, Turkey

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Erdinc SENGULDUR, e-mail: drerdinc senguldur@hotmail.com
 Geliş Tarihi / Received: 05.05.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 20.08.2025



INTRODUCTION

Over the past decades, the number of forcibly displaced individuals, including refugees and asylum seekers, has risen dramatically. According to the United Nations High Commissioner for Refugees, by the end of 2022, over 100 million people were forcibly displaced worldwide, marking the highest levels ever recorded (1,2). This unprecedented humanitarian crisis has placed substantial strain on healthcare systems globally, particularly on emergency and acute care services in host countries.

Forced migration due to armed conflict, persecution, and generalized violence exposes individuals to a multitude of health vulnerabilities. Refugees frequently face substandard living conditions, limited access to healthcare, and increased risks of infectious diseases, malnutrition, and mental health disorders (3). Among these health threats, trauma-related injuries remain underexplored, despite evidence indicating disproportionately high rates of physical trauma, violence, and accidents within displaced populations (4,5).

Türkiye, at the crossroads of Europe and Asia, has been significantly impacted by regional instability, especially the Syrian civil war and other conflicts in neighboring regions. As of 2024, Türkiye hosts the world's largest refugee population, an estimated 3.6 million registered Syrians under temporary protection, in addition to numerous undocumented asylum seekers from Afghanistan, Iraq, and various African countries (6). This mass influx has created major challenges for the Turkish healthcare system, including overcrowded emergency departments (EDs), language and cultural barriers, and resource limitations.

Refugees' vulnerability is amplified by disrupted social structures, economic insecurity, and limited health literacy. Prior studies have shown that traumatic events such as physical assault, interpersonal violence, transportation-related injuries, and occupational accidents are more prevalent among refugees than among host populations (7,8), resulting in both acute and long-term health consequences.

Children represent a particularly fragile subgroup within refugee communities. Owing to their developmental stage, refugee children are especially vulnerable to injury and psychological trauma (9). Exposure to traumatic events during critical periods of growth can have profound, lasting impacts on their physical and mental health, educational attainment, and social integration (10,11). Furthermore, refugee children often live in unsafe environments with inadequate supervision, increasing their risk of traumatic injuries.

Given the limited evidence and growing pediatric refugee populations, there is an urgent need to document the specific trauma-related health profiles and intervention requirements of these vulnerable children. This study aims to examine the trauma characteristics, clinical findings, and outcomes of refugee children presenting to the ED due to physical injuries, in order to contribute to the limited body of knowledge on pediatric refugee trauma and guide evidence-based interventions.

MATERIAL AND METHODS

Study Setting and Design

This was a single-center, retrospective observational study conducted in the ED of Düzce University School of

Medicine Hospital, a tertiary healthcare institution located in Türkiye. The study covered a five-year period from January 1, 2020, to December 31, 2024. Ethical approval for the study was obtained from the Düzce University School of Medicine Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (approval date and number: 10.03.2025 – 2025/44) prior to data collection.

Selection of Participants and Study Protocol

The study included patients under the age of 18 who presented to the ED due to physical trauma and were identified as refugees or temporary asylum seekers. In this study, refugee children were defined as individuals residing in Türkiye without citizenship or official residence permits, having entered the country due to war, persecution, or similar causes. Citizens of any country who had acquired Turkish citizenship were excluded from the study, even if they had previously held refugee status. Only patients with a principal diagnosis of physical trauma (ICD-10 codes S00–T98) were included. Patients with isolated psychological trauma, such as acute stress reaction or post-traumatic stress disorder (ICD-10 codes F43.x), were excluded from the study.

Data were collected retrospectively from the hospital information management system, archived patient records, and ED admission logs. For each eligible patient, the following variables were extracted: age, sex, vital signs at admission, physical examination findings, presence of underlying chronic diseases, laboratory and imaging results, emergency department diagnoses, disposition status (discharged or hospitalized), and mortality outcomes. Patients presenting with psychological trauma or whose records were incomplete were excluded from the study.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The normality of distribution for continuous variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive statistics for categorical variables were presented as numbers and percentages [n(%)]. For continuous variables, data were expressed as mean $\pm$ standard deviation if normally distributed, or as median (interquartile range, Q1–Q3) if not normally distributed. Comparisons between groups were performed using the Student's t-test for normally distributed variables and the Mann-Whitney U test for non-normally distributed variables. Categorical variables were compared using the Chi-square test. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 167 refugee pediatric trauma patients were included in the study. All eligible patients during the study period were included. A post hoc power analysis was conducted to assess the adequacy of the sample size for detecting significant differences in both age and hemoglobin levels between hospitalized (n=41) and non-hospitalized (n=119) patients. For age, the observed mean values were 7.9 ± 5.2 years for hospitalized and 10.3 ± 5.5 years for non-hospitalized patients (Cohen's $d = 0.45$). For hemoglobin, the mean values were 11.04 ± 1.78 g/dL and 11.98 ± 1.10 g/dL, respectively (Cohen's $d = 0.72$). With

these effect sizes, sample sizes, and a significance level of $\alpha = 0.05$ (two-tailed), the calculated statistical power for detecting differences exceeded 80% for age and 95% for hemoglobin (calculated using G*Power 3.1 software). Therefore, our study had sufficient power to detect

clinically meaningful differences between groups for these key parameters. The median age was 11.00 years (IQR: 4.00–14.00), and 62 (37.13%) were female. Of the total, 48 (28.74%) were hospitalized, while 119 (71.26%) were discharged from the emergency department (Table 1).

Table 1. Comparison of clinical, demographic, and laboratory characteristics according to hospitalization status in refugee pediatric trauma patients

Parameter	Non-hospitalized (n=119)	Hospitalized (n=48)	p
Gender: Female (n, %)	41 (34.45)	21 (43.75)	0.260*
Age (years), Median (Q1–Q3)	12.00 (4.00–15.00)	7.50 (3.00–12.00)	0.014
Ambulance arrival (n, %)	17 (14.29)	30 (62.50)	<0.001*
Clinical status “good” (n, %)	118 (99.16)	38 (79.17)	<0.001*
Comorbidities (n, %)	11 (9.24)	5 (10.42)	0.816**
Congenital anomaly (n, %)	4 (3.36)	3 (6.25)	0.323**
Physical deformity (n, %)	10 (8.40)	2 (4.17)	0.275**
Hemoglobin (g/dL), Median (Q1–Q3)	12.00 (11.50–12.66)	11.02 (9.26–12.07)	<0.001
Platelet ($\times 10^9/L$), Median (Q1–Q3)	315.00 (300.00–320.00)	274.00 (228.00–306.00)	<0.001
Leukocyte ($\times 10^3/\mu L$), Median (Q1–Q3)	8.00 (7.00–9.00)	9.45 (6.00–12.90)	0.022
Sodium (mmol/L), Median (Q1–Q3)	138.00 (136.00–140.00)	137.00 (135.00–138.00)	0.009
Calcium (mg/dL), Median (Q1–Q3)	9.20 (9.00–9.50)	9.50 (9.02–9.90)	0.037
Uric acid (mg/dL), Median (Q1–Q3)	3.30 (2.90–3.60)	3.60 (2.95–4.30)	<0.001
Bone fracture (n, %)	4 (3.36)	25 (52.08)	<0.001*
Organ injury (n, %)	0 (0.00)	10 (20.83)	
Surgery required (n, %)	0 (0.00)	24 (50.00)	
Mortality (n, %)	0 (0.00)	6 (12.50)	

All values are presented as numbers and percentages [n (%)] for categorical variables, and as median (first–third quartile) for continuous variables. Comparisons of categorical variables were performed using the Pearson Chi-square test (indicated by *) or Fisher’s Exact test (indicated by **), as appropriate. Continuous variables were compared using the Mann–Whitney U test. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. Q1–Q3: first and third quartiles.

Patients originated from nine countries. The most common nationalities were Iraqi [69 (41.32%)], Syrian [59 (35.33%)], and Afghan [18 (10.78%)], followed by Azerbaijani [6 (3.59%)], Iranian [5 (2.99%)], Sudanese [4 (2.40%)], Pakistani [3 (1.80%)], Jordanian [2 (1.20%)], and Algerian [1 (0.60%)] (Table 2).

Table 2. National distribution of refugee pediatric trauma patients

Nationality	n (%)
Iraq	69 (41.32)
Syria	59 (35.33)
Afghanistan	18 (10.78)
Azerbaijan	6 (3.59)
Iran	5 (2.99)
Sudan	4 (2.40)
Pakistan	3 (1.80)
Jordan	2 (1.20)
Algeria	1 (0.59)
Total	167 (100.00)

All values are presented as numbers and percentages [n (%)]. Percentages are shown with two decimal places. The total number of patients is 167 (100.00%).

The most frequent causes of trauma were falls [76 (45.51%)], play-related accidents [27 (16.17%)], physical assault [23 (13.77%)], and traffic accidents [23 (13.77%)]. Other causes included other accidental injuries [10 (5.99%)], animal attacks [4 (2.40%)], occupational injuries [2 (1.20%)], earthquake-related trauma [1 (0.60%)], and suicide attempts [1 (0.60%)] (Table 3).

Table 3. Trauma mechanisms and causes of emergency department admission in refugee pediatric patients

Trauma mechanism	n (%)
Fall	76 (45.51)
Play-related accident	27 (16.17)
Physical assault	23 (13.77)
Traffic accident	23 (13.77)
Other accidental injuries	10 (5.99)
Animal attack	4 (2.39)
Occupational injury	2 (1.20)
Earthquake-related trauma	1 (0.60)
Suicide attempt	1 (0.60)
Total	167 (100.00)

Hospitalized patients had a significantly lower median age [7.50 years (IQR: 3.00–12.00)] compared to non-hospitalized patients [12.00 years (IQR: 4.00–15.00)] ($p = 0.014$). The rate of ambulance arrival was significantly higher among hospitalized patients [30 (62.50%)] than among non-hospitalized patients [17 (14.29%)] ($p < 0.001$). A good clinical condition at admission was recorded in 38 (79.17%) of hospitalized patients and 118 (99.16%) of non-hospitalized patients ($p < 0.001$).

Hemoglobin levels were significantly lower in hospitalized patients [median: 11.02 g/dL (IQR: 9.26–12.07)] compared to non-hospitalized patients [median: 12.00 g/dL (IQR: 11.50–12.66)] ($p < 0.001$), as were platelet counts [median: $274.00 \times 10^9/L$ (IQR: 228.00–306.00) vs. $315.00 \times 10^9/L$ (IQR: 300.00–320.00), $p < 0.001$]. Leukocyte counts were higher in the hospitalized group [median: $9.45 \times 10^3/\mu L$ (IQR: 6.00–12.90)] than in the non-hospitalized group [median: $8.00 \times 10^3/\mu L$ (IQR: 7.00–9.00)] ($p = 0.022$). Statistically significant differences were also found in sodium [median: 137.00 mEq/L (IQR: 135.00–138.00) vs. 138.00 mEq/L (IQR: 136.00–140.00), $p = 0.009$], calcium [median: 9.50 mg/dL (IQR: 9.02–9.90) vs. 9.20 mg/dL (IQR: 9.00–9.50), $p = 0.037$], and uric acid levels [median: 3.60 mg/dL (IQR: 2.95–4.30) vs. 3.30 mg/dL (IQR: 2.90–3.60), $p < 0.001$]. Bone fractures were present in 25 (52.08%) of hospitalized patients and 4 (3.36%) of non-hospitalized patients ($p < 0.001$). Organ parenchymal injuries and surgical interventions were reported only in the hospitalized group [10 (20.83%) and 24 (50.00%), respectively]. All mortality cases [6 (3.59%)] occurred among hospitalized patients [6 (12.50%)], while no deaths were recorded in the non-hospitalized group (Table 1).

DISCUSSION

One of the most noteworthy findings of this study is that refugee children who required hospitalization due to trauma were significantly younger than those who were discharged from the ED. The median age of hospitalized patients was 7.5 years, compared to 12 years in the non-hospitalized group. This age disparity underscores the heightened vulnerability of younger children not only in Another notable finding of this study was the relatively high rate of ambulance utilization among refugee children, particularly those requiring hospitalization. While 28.1% of all patients arrived by ambulance, this rate rose to 62.5% among those admitted for inpatient care. This observation reflects the accessibility and operational effectiveness of prehospital emergency services in Türkiye, including for displaced and vulnerable populations (6,18). Unlike many countries where refugee communities face significant barriers to emergency transportation, the Turkish healthcare system appears to offer equitable ambulance access regardless of citizenship status. Nevertheless, it is essential to acknowledge that undocumented or uninsured refugees may still experience hidden access barriers, and further research is warranted to assess coverage gaps across different migrant subgroups. Even so, the present findings suggest a promising degree of integration between refugee populations and emergency medical services in Türkiye (15).

In terms of trauma mechanisms, falls were the most common cause of injury in this cohort, followed by play-

terms of their physical fragility, but also in their increased dependence on adult supervision and protective environments. In the context of forced migration and socioeconomic adversity, such protective mechanisms are often disrupted or entirely absent (12,13). As a result, younger refugee children may be at greater risk of sustaining severe injuries due to neglect, unsafe living conditions, or lack of access to structured, child-friendly spaces (4,5,13). These findings underscore the urgent need for targeted preventive strategies and public health policies that safeguard the youngest members of displaced populations. Possible interventions may include improving the living conditions of refugee families, implementing community-based surveillance to identify environmental hazards, and offering culturally sensitive parental education on child safety and injury prevention (14,15). Furthermore, collaboration among local governments, healthcare providers, and social services is essential to ensure that refugee children are provided with safe and developmentally appropriate environments in which to live and grow. The relationship between younger age and increased trauma severity among refugee children has also been emphasized in prior literature. For example, studies conducted in Türkiye and other host countries have shown that younger refugee children experience disproportionately higher rates of preventable injuries and ED admissions due to falls, burns, and blunt trauma (5,12,13). However, unlike many previous studies, our findings statistically demonstrate that younger age was significantly associated with hospital admission, surgery, and mortality suggesting a direct link between early childhood and the risk of high-impact trauma. While, some of this vulnerability may be physiological, it is also reflective of broader structural deficits: overcrowded housing, absence of safe play spaces, and insufficient adult supervision have all been cited as contributing factors in the injury burden among displaced children (4,16,17). By confirming these associations in a single-center cohort, our study adds to the growing body of evidence that refugee children, especially those in early developmental stages, require specific, age-focused protective strategies within host communities.

related accidents, physical assault, and traffic-related trauma. These findings are in line with prior studies indicating that falls constitute the predominant injury mechanism among refugee children, particularly those living in overcrowded and poorly supervised environments (12,13,17). While falls and play-related accidents may reflect the absence of safe recreational spaces and structured daily routines, the notable rates of physical assault (13.8%) and traffic accidents (13.8%) are particularly concerning. Assault-related trauma may indicate exposure to interpersonal violence, including peer violence or potential abuse, which has been reported in refugee communities facing social marginalization and unstable domestic conditions (4,7,16). Similarly, traffic-related injuries may be attributed to unsafe urban infrastructure, inadequate traffic regulation enforcement, or limited public awareness of pedestrian safety in low-income and refugee-dense neighborhoods (15,17,19). Collectively, these trauma patterns emphasize the need for comprehensive community-based interventions that focus on environmental safety audits, the development of secure

play areas, and the inclusion of refugee families in public safety and injury prevention campaigns.

A closer examination of the national distribution of refugee patients in this study reveals that the majority originated from Iraq (41.3%) and Syria (35.3%) countries that have experienced years of armed conflict, economic hardship, and political repression. In such environments, healthcare infrastructure is often fragmented or inaccessible, and societal conditions are insufficient to ensure the basic safety of children. For many families, migration is not only an escape from direct violence but also a deliberate act to protect their children from the cumulative effects of instability, poverty, and futurelessness. The primary hope driving such journeys is the prospect of raising their children in a safer and more stable environment. In this context, the injuries seen among refugee children are not simply clinical events; they are echoes of deeper, systemic failures. Understanding this broader narrative is essential in framing trauma care not only as an emergency response, but as part of a larger effort to restore security and dignity to displaced families. Laboratory findings in our study further reflected the physiological burden experienced by hospitalized refugee children. Significantly lower hemoglobin and platelet levels, alongside elevated leukocyte counts, suggest an acute systemic response to trauma, potentially involving hemorrhage, inflammation, and immune activation. These patterns are consistent with prior research highlighting that severe pediatric trauma is frequently accompanied by hematological alterations indicative of both blood loss and stress-induced bone marrow suppression (7,20). Additionally, hospitalized patients exhibited markedly lower serum uric acid (SUA) levels compared to non-hospitalized peers. This finding may carry prognostic significance. Our previous studies have shown that decreased SUA levels are associated with adverse outcomes in critical conditions such as ischemic stroke and acute medical presentations (21,22). While uric acid is traditionally viewed as a metabolic byproduct, recent evidence suggests that it plays antioxidant and immunomodulatory roles in acute stress physiology. In this context, hypouricemia in severely injured children may reflect increased oxidative stress or consumption due to high metabolic demand. Further studies are needed to evaluate SUA as a potential biomarker for trauma severity and prognosis in pediatric populations.

This study has several limitations that should be acknowledged. First, the study was conducted in a single tertiary care center, which may limit the generalizability of findings to other regions or healthcare settings. Second, the retrospective design of the study has inherent limitations, including reliance on existing records, potential for incomplete data, and inability to establish causal relationships. Third, the study exclusively focused on physical trauma and did not include cases of psychological or emotional trauma, which are also prevalent among displaced children. Fourth, undocumented refugee children who did not present to formal healthcare services may have been underrepresented, potentially leading to an underestimation of the true burden of pediatric trauma in refugee populations. Fifth, this study did not include a control group of non-refugee children for comparison, which limits interpretation regarding relative trauma risk.

Additionally, since socioeconomic and cultural variables were not analyzed, it was not possible to clearly establish the social origins of trauma mechanisms. Finally, while the inclusion of laboratory markers such as uric acid provided novel insights, the study design did not allow for the assessment of long-term clinical outcomes. Further prospective studies are warranted to explore their prognostic value.

CONCLUSION

This study highlights the significant burden of physical trauma among refugee children, particularly those of younger age, who are disproportionately represented among the most severely injured. The findings underscore the urgent need for age-specific protection strategies, especially in communities affected by displacement, poverty, and structural instability. While Türkiye's healthcare system demonstrates commendable accessibility, evidenced by high rates of ambulance use and emergency care, preventable trauma mechanisms such as interpersonal violence and traffic accidents remain a critical concern. Interventions must extend beyond clinical care to encompass community-based safety initiatives, parental education, and the development of secure living environments. Refugee children are not only patients in emergency departments; they are vulnerable individuals whose safety, development, and dignity must be protected through coordinated public health and social policy efforts. Future studies should focus not only on clinical outcomes but also on the effectiveness of community-based preventive interventions targeting refugee populations.

Authors's Contributions: Idea/Concept: M.C.D., E.Ş.; Design: M.C.D., E.Ş.; Data Collection and/or Processing: M.C.D., E.Ş.; Analysis and/or Interpretation: M.C.D., E.Ş.; Literature Review: M.C.D., E.Ş.; Writing the Article: M.C.D., E.Ş.; Critical Review: M.C.D., E.Ş.

REFERENCES

1. Gormeli Kurt N, Unutmaz M, Bayazıt Keskin R, Gök A, Elmas Akgün F, Genc M, et al. Forensic and health challenges of refugees in Turkish emergency departments: a retrospective analysis. *Med Sci Monit.* 2025;31:e947454.
2. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). The UN Refugee Agency (UNRA). Global Trends. Forced Displacement in 2023. Available from: <https://www.unhcr.org/sites/default/files/2024-06/global-trends-report-2023.pdf>.
3. Erat Nergiz M, Yalçın SS, Yalçın S. Unraveling infant feeding practices among Syrian refugees in Türkiye: a cross-sectional study. *Nutrients.* 2025;17(4):684.
4. Uwishema O, Kwan Su Huey A, Sengar AS, Patel RP, Kazan Z, Choudhary K. Addressing the health needs of refugees and migrants in Türkiye: a literature review. *Health Sci Rep.* 2025;8(2):e70442.
5. Kunuroglu F, Yuzbasi DV, Kaval S, Kucukyilmaz E. Comparative evaluation of health status of Syrian refugee and Turkish Cypriot children, alongside the factors influencing sociocultural adaptation of

- Syrian children in Türkiye. *Child Care Health Dev.* 2025;51(1):e70042.
6. Tuz C, Abdulkader BN, Gültekin İ, Selçuk KN, Alper Z. Perspectives of Turkish family physicians towards refugee patients and primary health care: a qualitative study. *Heliyon.* 2024;10(22):e40377.
 7. Doğan Ö, Karadağ A, Beşer A. The health needs of Syrian refugees in context of social determinants of health: the case of Turkey. *Florence Nightingale J Nurs.* 2024;32(1):36-42.
 8. Belibağlı MC, Gökmen MY, Pamiry A. Differences in the rates of admission and major orthopedic surgery care between Turkish and displaced children injured in a major earthquake. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2024;32(1):111.
 9. Esin K, Işık T, Ayyıldız F, Koc M, Vatanparast H. Prevalence and risk factors of food insecurity among Syrian refugees in Türkiye. *BMC Public Health.* 2024;24(1):1748.
 10. Rawers C, Redican E, Alpay EH, McElroy E, Shevlin M. Multiple trauma exposure and psychopathology in Syrian refugees living in Turkey: a latent class analysis. *Acta Psychol (Amst).* 2024;245:104220.
 11. Barış M, Sert G, Önder O. Ethical challenges in accessing and providing healthcare for Syrian refugees in Türkiye. *Bioethics.* 2025;39(1):49-57.
 12. Tătăranu E, Ion L, Nemțoi A, Filip F, Axinte S, Axinte R, et al. Emergency Care for refugee patients at suceava hospital, Romania: challenges and insights from the first year of the Russian-Ukrainian conflict. *Healthcare (Basel).* 2025;13(2):138.
 13. Sahin E, Dagli TE, Acarturk C, Sahin Dagli F. Vulnerabilities of Syrian refugee children in Turkey and actions taken for prevention and management in terms of health and wellbeing. *Child Abuse Negl.* 2021;119(Pt 1):104628.
 14. Çetin S, Gedikbaş M, Gedikbaş Ş S. Evaluation of foreign national cases applied to Tokat Gaziosmanpasa University Hospital Forensic Medicine Department, 2014-2022. *Int J Legal Med.* 2024;138(5):2015-20.
 15. Borgschulte HS, Wiesmüller GA, Bunte A, Neuhaus F. Health care provision for refugees in Germany - one-year evaluation of an outpatient clinic in an urban emergency accommodation. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):488.
 16. Saunders NR, Guan J, Macpherson A, Lu H, Guttmann A. Association of Immigrant and Refugee Status With Risk Factors for Exposure to Violent Assault Among Youths and Young Adults in Canada. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e200375.
 17. Nijman RG, Krone J, Mintegi S, Bidlingmaier C, Maconochie IK, Lyttle MD, et al. Emergency care provided to refugee children in Europe: RefuNET: a cross-sectional survey study. *Emerg Med J.* 2021;38(1):5-13.
 18. Bildik B, Aker M. Demographic and clinical characteristics of migrant patients visiting the emergency department. *Cureus.* 2023;15(5):e39746.
 19. Sahin A, Agar A, Hancerli CO, Kilic B, Gulabi D, Erturk C. Epidemiologic study of Syrian refugees underwent surgery due to fracture in a tertiary reference hospital in Turkey. *Cureus.* 2021;13(2):e13323.
 20. Tuşat M, Özmen İ, Demirtaş MS, Ateş C, Öztürk AB, Kankılıç NA, et al. Risk factors for mortality and morbidity in Syrian refugee children with penetrating abdominal firearm injuries: an 1-year experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023;29(9): 1051-60.
 21. Şengüldür E, Demir MC, Selki K. Prevalence and clinical significance of hypouricemia in the emergency department. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(52):e41105.
 22. Şengüldür E, Demir MC. Evaluation of the association of serum uric acid levels and stroke in emergency department patients. *Duzce Medical Journal.* 2024;26(2):112-7.

Nutritional Behaviors of Patients Undergoing Bariatric Surgery in Ramadan

Hande CENGİZ AÇIL¹, Aysel GÜL², Özge YAMAN³, Dilek AYGİN⁴, Adem YÜKSEL⁵,
Kerem KARAMAN⁶

ABSTRACT

Aim: There are significant changes in the lifestyle, diet, and quality of the food taken during the fasting process in the month of Ramadan. This study aims to determine the nutritional behaviors of patients undergoing bariatric surgery during Ramadan and to reveal its psychosocial effects.

Material and Methods: The study was conducted with 44 patients who agreed to participate in the study among 110 patients who underwent bariatric surgery (sleeve gastrectomy) between January 01, 2019, and December 31, 2020. The data were collected using a 49-question questionnaire prepared in accordance with the literature and the Patient Health Questionnaire (PHQ-9).

Results: The mean age of the study participants was 38.89±9.48 (min:22; max:55), and the majority were women (67.2%). 43.2% of the participants were smokers, and 15.9% had a chronic disease. It was determined that 45.5% of the patients fasted for the second time after bariatric surgery. However, 84.1% did not consult a health professional before starting the fast, and 70.5% did not have any health screening. It was determined that most of the fasting patients (61.36%) had dyspeptic problems such as heartburn (27.3%), indigestion (22.7%), and additional constipation (52.3%) during Ramadan. It was found that 56.8% of the patients experienced a weight change during the month of Ramadan, with the change ranging from 2 to 5 kilograms. The study determined that 18.2% of the patients had variable waking times after iftar or sahur. At the same time, the mean PHQ-9 score of the patients was 10.61±6.25 (min:0-max:24). Accordingly, it was determined that the patients experienced moderate depression during Ramadan.

Conclusion: As a result of the research, it is seen that patients undergoing bariatric surgery face significant problems during fasting. For this reason, it is again noticed how important it is for health professionals to inform and guide the individual about possible difficulties and precautions that may develop while fasting. This study is the first study conducted during the month of Ramadan on the subject in Turkish society in line with the literature reviewed, and the results of this study will guide future studies.

Keywords Bariatric surgery; fasting; obesity; Ramadan.

Bariatrik Cerrahi Geçiren Hastaların Ramazan Ayında Beslenme Davranışları

ÖZ

Amaç: Ramazan ayında oruç tutma sürecinde yaşam tarzında, beslenme alışkanlıklarında ve alınan gıdanın kalitesinde önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Bu çalışma, bariatrik cerrahi geçirmiş hastaların Ramazan ayındaki beslenme davranışlarını belirlemeyi ve bunun psikososyal etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, 01 Ocak 2019 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında sleeve gastrektomi ameliyatı geçiren 110 hastadan çalışmaya katılmayı kabul eden 44 hasta ile yürütülmüştür. Veriler, literatüre uygun olarak hazırlanmış 49 soruluk bir anket formu ve Hasta Sağlık Anketi (PHQ-9) kullanılarak toplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 39±9,48 (min: 22; maks: 55) olup, çoğunluğu kadınlardan (%67,2) oluşmaktaydı. Katılımcıların %43,2'si sigara içmekte olup, %15,9'unun ise kronik hastalığı vardı. Hastaların %45,5'inin bariatrik cerrahiden sonra ikinci kez oruç tuttuğu belirlendi. Ancak, katılımcıların %84,1'i oruca başlamadan önce bir sağlık profesyoneline danışmamış ve %70,5'i herhangi bir sağlık taramasından geçmemişti. Oruç tutan hastaların büyük çoğunluğunun (%61,36) Ramazan ayında mide yanması (%27,3), hazımsızlık (%22,7) ve buna ek olarak kabızlık (%52,3) gibi dispeptik sorunlar yaşadığı saptandı. Ramazan ayında hastaların %56,8'inin kilosunda değişim olduğu ve bu değişimin 2 ile 5-kilogram arasında olduğu bulundu. Ayrıca, hastaların %18,2'sinin iftar veya sahurdan sonra uykuya

¹Sakarya University, Faculty of Health Sciences, Department of Surgical Nursing, Sakarya, Türkiye.

²Sakarya University, Faculty of Health Sciences, Department of Surgical Nursing, Sakarya, Türkiye.

³Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences, Department of Surgical Nursing, Sakarya, Türkiye.

⁴Sakarya University, Faculty of Health Sciences Department of Surgical Nursing, Sakarya, Türkiye.

⁵Sakarya University Faculty of Medicine Sakarya University Training and Research Hospital /Gastroenterology Surgery, Turkey.

⁶Sakarya University Faculty of Medicine Sakarya University Training and Research Hospital /Gastroenterology Surgery, Türkiye.

dalma saatlerinde değişkenlik olduğu belirlendi. Aynı zamanda hastaların PHQ-9 puan ortalaması 10,61±6,25 (min: 0 - maks: 24) olup, buna göre hastaların Ramazan ayında orta düzeyde depresyon yaşadığı tespit edildi.

Sonuç: Araştırma sonucunda, bariatrik cerrahi geçiren hastaların oruç tutarken önemli sorunlarla karşılaştıkları görülmüştür. Bu nedenle, sağlık profesyonellerinin oruç süresince ortaya çıkabilecek olası zorluklar ve alınması gereken önlemler konusunda bireyleri bilgilendirmesinin ve yönlendirmesinin ne kadar önemli olduğu bir kez daha ortaya çıkmıştır. Literatür taraması doğrultusunda, bu çalışma Türk toplumunda konuya ilişkin Ramazan ayında yapılmış ilk çalışma olma özelliğini taşımakta olup, elde edilen sonuçlar gelecekte yapılacak araştırmalara yol gösterici niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Bariatrik cerrahi; oruç; obezite; Ramazan.

INTRODUCTION

Fasting during Ramadan for religious or lifestyle reasons may pose a challenge for people who have undergone metabolic/obesity surgery (1,2). Complete fasting (avoiding all kinds of food, including liquids) on long summer days can put patients at risk of dehydration and low-calorie and nutrient-deficient intake (1). Although people believe that fasting provides significant benefits to the soul and body, there is a lack of information about when and how patients who have undergone obesity surgery can fast (3).

For this reason, health professionals must be aware of metabolic/obesity after surgery by identifying these information deficiencies in patients and providing appropriate guidance to the decision-making process of patients who wish to fast after surgery (2). Sleeve gastrectomy is the most performed procedure that restricts patients' food intake. This study was designed to determine the nutritional behavior of patients who underwent sleeve gastrectomy A restrictive procedure to treat morbid obesity during Ramadan and to evaluate the psychosocial effects of this situation.

MATERIAL AND METHODS

Study Type

Approval from the Sakarya University Clinical Research Ethics Committee was obtained for this survey study (application no. 80 dated 17.03.2022). After receiving approval, the records of patients hospitalized with the diagnosis of morbid obesity in the Gastroenterology Surgery clinic between January 2019 and December 2020 were reviewed retrospectively. Between the specified dates, 110 patients who underwent sleeve gastrectomy were identified. In addition, patients older than 18 years of age, two years after surgery, fasting during Ramadan, voluntarily agreeing to participate in the study, and comfortable communication were included. The study group consisted of 44 patients who met these criteria.

Collection of Research Data

Data from patients were obtained through a telephone interview. In these interviews, a questionnaire form prepared in line with the literature, and the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) was used. In addition, scores were made from 0 to 10 to determine the degree of hunger, satiety, and desire to consume certain foods during

Ramadan. All interviews were held in the second half of Ramadan.

Patient Information Form: The researchers scanned the relevant literature, which consisted of a 49-question form that included demographic information such as age, gender, weight, height (cm) of the patients, as well as their nutritional status and nutritional behaviors while fasting (1,4,5).

Patient Health Questionnaire (PHQ-9): The Patient Health Questionnaire (PHQ-9), for which the Turkish validity and reliability study was conducted by Sari et al. in 2016, assesses nine symptoms of depression according to DSM-IV criteria. Each of the nine questions in the

questionnaire is scored between 0-3 (Ranging from "never" to "almost every day"). Points are added for each question and graded as 1-4 "minimal", 5-9 "mild", 10-14 "moderate", 15-19 "moderately severe," and 20-27 "severe depression" (6).

Statistical Analysis

The IBM SPSS 20 package program was used for statistical analysis. To evaluate the data, frequency distributions (number, percentage) for categorical variables and descriptive statistics (mean, standard deviation) for numerical variables were used. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normality assumption. Parametric tests were used in the comparison analyses after the normality analyses. Independent Samples t-test was used if there was a difference between the two groups, and the One-Way ANOVA test was used for more than two groups. Pearson Correlation Analysis was used to determine the relationship between numerical variables. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

Telephone interviews with patients were completed in an average of 15 minutes. The mean age of the patients participating in the study was 38.89±9.48 (min:22; max:55), and the proportion of women was higher (68.2%; n:30 female, 31.8%; n:14 male). Seven patients (15.9%; n:7) had a chronic disease (Diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, etc.), and eight patients (17.2%) were using regular medication. In addition, 59.1% (n:26) of the patients had a history of previous surgery. There were 19 patients (43.2%) who smoked. Of the patients, 84.1%; n:37 were married, 38.6%; n:17 were university graduates, and 90.9%; n:40 had social security. It was determined that more than half of the participants (56.8%; n:25) were working, and 70.5 %; n:31 of them had a monthly "balance of income and expenditure" (Table 1).

DISCUSSION

This study evaluated the effect of technology use on the neck and upper extremity musculoskeletal pain and discomfort, and its relationship with the perceived pain and fatigue level. The current study demonstrated that neck (74%) and shoulder pain (60.8%) were the most common musculoskeletal problems in university students. The wrist-hand pain was the least common problem with a rate of 16%. Although the results obtained were similar to those in other studies, the frequency of neck and shoulder problems was higher compared to the results of earlier studies (23-27).

Studies in the literature were generally conducted with fewer cases and mostly evaluated the effect of only computer use. In this study, students using mobile devices were also evaluated. The fact that mobile device use requires prolonged neck flexion and proximal muscle stabilization may explain the high rate of neck and shoulder pain detected in students. In addition, the pain rates detected in students in the last 7 days in this study were lower and closer to the examples in the literature.

Table 1. Sociodemographic characteristics

Sociodemographic Characteristics		n (%)
Gender	Female	30(68.2)
	Male	14(31.8)
Body Mass Index (kg/m ²)	18.5-24.9 (ideal weight)	7(15.9)
	25-29.9 (overweight)	15(34.1)
	30-34.9 (Class I obese)	22 (50.0)
	35-39.9 (Class II obese)	0
Marital Status	Single	7(15.9)
	Married	37(84.1)
Education Level	Primary School	7(15.9)
	Middle School	5(11.4)
	High School	15(34.1)
	University	17(38.6)
Social Security Presence	Yes	40(90.9)
	No	4(9.1)
Working Status	Yes	25(56.8)
	No	19 (43.2)
Your Income	Income is less than expenses	6(13.6)
	Income equals expense	31(70.5)
	Income more than expenses	7(15.9)
General Health Conditions		
Smoking	Yes	19(43.2)
	No	25(56.8)
Alcohol	Yes	1(2.3)
	No	43(97.7)
Presence of chronic disease	Yes	7(15.9)
	No	37(84.1)
Continuous Medication Status	Yes	8(18.2)
	No	36(81.8)
Previous Surgery	Yes	26(59.1)
	No	18(40.9)
Reason for Bariatric Surgery	Excess Weight	35 (79.5)
	Comorbid Disease	9 (20.5)

Percentage out of 44 people was given.

General Health Conditions in Ramadan

It was determined that 45.5% of the patients within the scope of the study fasted for the second time after bariatric surgery. However, 84.1% did not consult a health professional before starting the fast, and 70.5% did not have any health screening. It was determined that more than half of those who fasted (61.36%) had some health problems during the month of Ramadan, and among these problems, they mostly complained of heartburn (27.3%) and indigestion (22.7%). In addition, 52.3% of the patients reported that they experienced constipation during the fasting period. Only one of the eight patients, determined to use drugs continuously, stated that they had to change their medication use due to the month of Ramadan (Table 2).

Nutritional Behaviors in Ramadan

It was stated that 25 patients (56.8%) experienced a weight change during the month of Ramadan (Table 2), with the change being in the direction of a decrease of approximately 2-5 kilograms. It was determined that 38.6% of the participants made a change in their diet during Ramadan, with the majority of this change being a decrease in the number of meals. However, almost all patients (97.7%) did not follow any particular diet. More than half of them stated they did not consume solid and liquid foods together during iftar. On the other hand, the tendency to consume sweet/sweet/pastries/fried foods/carbonated-sweetened beverages were relatively high, and the frequency was more than five times a week in some individuals (Table 2).

Changes in Sleeping and Eating Patterns

More than half of the participants (61.4%) stated that they had a meal between iftar and sahur, and 38.6% indicated that they consumed 0.5 liters of liquid in the same period. While most subjects (84.1%) did not use any nutritional supplements, only seven (15.9%) were taking vitamin-based supplements. Examining the iftar and sahur patterns of the individuals, it was determined that most of them completed their meals (iftar and sahur) within periods not exceeding 15 minutes. However, one out of every three people did not have regular sahur. Most participants' time between iftar and bedtime was four hours or more. On the other hand, in 16 (36.4%) individuals, the time between sahur and sleep time was only 30 minutes (Table 3).

No statistically significant correlation was found in the correlation analysis between the mean values of the nutrition data presented in Table 4 and the Patient Health Questionnaire-9 scale scores of the patients ($p>0.05$). In addition, there was no statistically significant difference between the sexes in terms of hunger, satiety, and the degree of desire to consume certain foods, according to the frequency of consuming sweets/sweets/pastry/fried foods/carbonated sugary drinks/whether there is a change in weight/body mass index/presence of chronic disease ($p>0.05$).

There was a statistically significant difference in the degree of desire and desire to consume food according to were consumed together solid and liquid foods were consumed together ($p<0.05$). Accordingly, the degree of desire and desire to consume food was higher in those who consumed liquid and solid foods together.

Results of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

The mean score of the patients on the Patient Health Questionnaire-9 scale was 10.61 ± 6.25 (min:0-max:24). Accordingly, it was determined that 36 people (81.8%) stated that the patients experienced moderate depression during the month of Ramadan and that this situation did not cause any difficulties in their daily lives, seven people (15.9%) said that it caused a lot of problems, and one (2.3%) people said that it caused a lot of difficulties.

In the analysis performed to determine whether there was a statistically significant difference between the scale mean scores and the dual groups, it was seen that there was no statistically significant difference between variables such as gender, marital status, and smoking, but only a statistically significant difference between the continuous drug use status and the scale score averages ($p<0.031$). Accordingly, it was found that those who used drugs

Table 2. Characteristics of daily life/nutrition and general health status in Ramadan

Variable Category	Category	n (%)
Conditions of Consulting Any Health Professional Before Starting Fasting	Yes	7(15.9)
	No	37(84.1)
Any Health Screening Before Starting Fasting	Yes	13(29.5)
	No	31(70.5)
How Many Times He Fasted After Bariatric Surgery	1	17(38.6)
	2	20(45.5)
	3	7(15.9)
Status of Experiencing Weight Change (in decreasing direction)	Yes	25(56.8)
	No	19(43.2)
Having Any Problems During Ramadan	Yes	27 (61.36)
	No	17 (38.63)
Problems Experienced During the Month of Ramadan*	Heartburn	12(27.3)
	Indigestion	10(22.7)
	Vomiting	9(20.5)
	Nausea	6(13.6)
	Headache	6(13.6)
	Weakness	4(9.1)
Do not have to take a break from fasting due to any problem during the month of Ramadan	Yes	5(11.36)
	No	39(88.6)
Having to See a Physician for Any Problem	Yes	3(6.81)
	No	41(93.18)
Status of Experiencing Changes in Diet	Yes	17(38.6)
	No	27(61.4)
Change in Diet**	Reduction in Meal Amount	10(58.8)
	Change in Meal Times	3(17.6)
	Increase in Meal Amount	2(11.8)
	Reduction in the number of meals	2(11.8)
A Special Dietary Presence	Yes	1(2.3)
	No	43(97.7)
Consuming Solid and Liquid Foods Together in Meals	Yes	16(36.4)
	No	28(63.6)
Consumption of Sweets/Sweets/Pastry/Fried Foods/Fizzy-Sweet Drinks in Meals	Yes	27(61.4)
	No	17(38.6)
Frequency of Consumption of Sweet/Sweet/Pastry/Fried Foods/Fizzy-Sweet Drinks/per week**	≤2	16(59.3)
	≤3-5	3(11.1)
	>5	8(29.6)

*More than one option can be marked

**Calculated on participants who experienced a change in their diet

constantly had higher mean scores on the scale and felt moderately depressed.

In the One-Way ANOVA test, which was performed to determine whether there was a significant difference between the scale mean scores and groups of three or more, there was no statistically significant difference between the independent variables and mean scale scores ($p>0.05$).

DISCUSSION

Nutritional Behaviors and Problems Experienced in Ramadan

Ramadan fasting is a restricted diet (7). It causes significant changes in individuals' lifestyles, diets, and food quality (8). Furthermore, we know that the success of bariatric surgery may vary depending on diet and behavioral changes (9). Therefore, adopting new eating habits, modifying daily routines, and fasting during the post-surgical period may lead to undesirable problems. Thus, the decision about fasting should be made in coordination between the interdisciplinary bariatric team which consists of a surgeon, nutritionist, etc., and the patient (2,10). On the other hand, it was determined that

most of our patients did not consult any health professional and did not have a health screening. This suggests that patients May have a low awareness of potential problems that could develop. For this reason, the training to be given by health professionals after bariatric surgery should include fasting situations and points that should be considered if there is no harm in fasting.

Specific meal composition and portion sizes for Muslims during Ramadan vary from daily life (7). With iftar, the daily fast opens and represents the highest calorie intake of the day for many. Cultural practices during iftar vary, and overeating may occur due to frequent consumption of fried/oily/sugar-rich, high-calorie meals (11). The results of our research support these data. The tendency of patients to consume sweet/sweet/pastry/fried foods/carbonated-sweetened beverages during Ramadan is relatively high, and the frequency is more than five times a week in some people. Prolonged fasting leads to a strong desire to eat larger meals quickly, consuming high-calorie ingredients such as sweet/fried/fizzy-sugar foods. However, generally accepted recommendations are to start the iftar meal with hot liquids, avoid high sugar, salt, and

fat content, and aim for a daily protein intake of 60-80 g (10).

In addition, another recommendation after bariatric surgery is that the daily fluid consumption of patients should be at least two liters, and fluid intake should be terminated at least 30 minutes before meals and started 30 minutes after meals (10).

Table 3. Changes in sleeping and eating patterns during Ramadan

Variable	Category	n (%)
Number of Meals During the Period After Iftar Until Sahur	0	7(15.9)
	1	27(61.4)
	2	7(15.9)
	3	1(2.3)
	5	2(4.5)
The Amount of Liquid Consumed During the Period After Iftar Until Sahur	0.5 litre	17(38.6)
	1 litre	12(27.3)
	1.5 litre	7(15.9)
	2 litre	6(13.6)
	2.5 litre	2(4.5)
Use of Nutritional Supplements	Yes	7(15.9)
	No	37(84.1)
Average Iftar Time/min	15 min	32(72.7)
	30 min	10(22.7)
	45 min	1(2.3)
	60 min	1(2.3)
Average Time/hour Between Iftar and Sleep Time	1	0
	2	2(4.5)
	3	6(13.6)
	4	15(34.1)
	5	13(29.5)
	>5 saat	8(18.2)
Regular Sahur Situation	Yes	29(65.9)
	No	15(34.1)
Average Sahur Time/min	15 min	36(81.8)
	30 min	6(13.6)
	45 min	1(2.3)
	60 min	1(2.3)
The Time Between the End of Sahur and the Adhan	<15 min	6(13.6)
	15 min	20(45.5)
	30 min	8(18.2)
	45 min	5(11.4)
	60 min	5(11.4)
Average Time Between Sahur and Bedtime	<15 min	1(2.3)
	15 min	7(15.9)
	30 min	16(36.4)
	45 min	5(11.4)
	60 min	7(15.9)
	>60 min	8(18.2)
Experiencing Any Changes in Bowel Habits	Yes, I have diarrhea	3(6.8)
	Yes, I'm constipated	23(52.3)
	No	18(40.9)

Table 4. Degree of hunger, fullness, and desire to consume certain foods during Ramadan

	Mean±SS (min-max)*
Your Degree of Hunger	5.02±2.79 (0-10)
Your Degree of Satiety	6.57±2.57(1-10)
Your Degree of Physical Satisfaction	6.57±2.32(1-10)
Your Degree of Desire and Desire to Consume Food	5.80±2.80(0-10)
Your Desire to Eat Sweet Foods	5.39±3.23(0-10)
Your Desire to Eat Salty Foods	5.20±2.51(0-10)
Your Desire to Consume Spicy Foods	4.25±3.21(0-10)
Your Desire to Consume Fatty Foods	2.84±2.82(0-10)

*Mean±Standard Deviation (Minimum-Maximum)

According to our findings, more than one-third of the patients (36.7%) did not comply with the eating recommendations during the postoperative period and consumed solid and liquid foods together. In addition, in our study, it was determined that more than one-third (38.6%) of the patients made changes to their diet during Ramadan, With the most significant change being a decrease in the amount of food consumed at meals.

The effects of Ramadan fasting on dietary habits and, thus, on body mass show heterogeneous results. While some studies show a decrease in body mass, some reveal no change, and some indicate that people experience weight gain (7). In our study, all patients who reported experiencing a weight change reported weight loss. It is thought that studies aimed at being cautious in food intake due to the patient's concerns about regaining weight are effective in this situation.

Although fasting in healthy individuals does not have significant adverse effects, fasting, especially on long summer days, may cause dehydration in patients after bariatric surgery. Long-term fasts can cause people to want to eat larger amounts of food more quickly when breaking the fast (1). It was reported that consuming meals quickly, without chewing well, and in large bites may cause complaints such as pressure or pain in the upper abdomen or chest, nausea, and vomiting in patients (11). It can be predicted that this risk will be higher, especially after restrictive procedures such as sleeve gastrectomy. As a matter of fact, in our study, it was determined that the patients most frequently experienced complaints such as heartburn, indigestion, and vomiting, respectively, during Ramadan. This situation may cause both patient comfort and risk of malnutrition and dehydration. Patients are advised to eat smaller and more frequent meals, by increasing dietary protein, rather than one large meal, after prolonged fasting (2). On the other hand, it was observed that a significant portion of our patients completed iftar and sahur in less than half an hour with higher-calorie foods. In addition, on days when Ramadan coincides with the hot summer months, it is crucial to stay hydrated by consuming enough fluids to prevent dehydration. Therefore, drinking sufficient fluids between iftar and sahur (2,10,13). Our study observed that the number of meals between iftar and sahur varied between 0-5, and the

Table 5. Comparison of patient health questionnaire-9 mean scores in terms of descriptive characteristics

Demographic features	Category	n	Mean	±SD	t	p ^a
Gender	Woman	30	11.80	5.98	1.896	0.065
	Male	14	8.07	6.26		
Marital status	Married	37	10.24	6.55	-0.901	0.373
	Single	7	12.57	4.19		
Status of Experiencing Weight Change in Ramadan	Yes	25	10.84	6.32	0.272	0.787
	No	19	10.31	6.31		
Social security	Yes	40	10.45	6.29	-0.544	0.589
	No	4	12.25	6.50		
Smoking	Yes	19	8.94	4.49	-1.664	0.104
	No	25	11.88	7.14		
Chronic disease	Yes	7	9.14	6.66	-0.674	0.504
	No	37	10.89	6.23		
Continuous medication use	Yes	8	14.87	6.31	2.226	0.031*
	No	36	9.66	5.91		
Prior surgery status	Yes	26	9.69	6.92	-1.180	0.245
	No	18	11.94	5.02		
Working status	Yes	25	9.32	5.54	-1.602	0.117
	No	19	12.31	6.86		
Consulting a Health Professional Before Fasting	Yes	7	8.14	6.28	-1.144	0.259
	No	37	11.08	6.22		
Health Check Before Fasting	Yes	13	9.23	7.11	-0.949	0.348
	No	31	11.19	5.88		
Reason for Bariatric Surgery	Overweight	35	10.45	6.15	-0.324	0.748
	Comorbid diseases	9	11.22	6.97		
Nausea in Ramadan	Yes	6	11.66	4.80	0.440	0.663
	No	38	10.44	6.49		
Vomiting in Ramadan	Yes	9	12.55	5.02	1.045	0.302
	No	35	10.11	6.50		
Ramadan headache	Yes	6	11.66	8.23	0.440	0.663
	No	38	10.44	6.00		
Heartburn in Ramadan	Yes	12	12.66	3.62	1.759	0.087
	No	32	9.84	6.88		
Indigestion in Ramadan	Yes	10	12.50	5.58	1.087	0.283
	No	34	10.05	6.40		

a:Independent-Samples T test*: p<0.05

fluid consumption was below 2 liters in four out of five patients. It was determined that one out of every three patients did not have regular sahur, and the fasting period was prolonged. Patients' need for multivitamin supplements may increase during fasting. Therefore, vitamin and mineral supplements should be taken at doses recommended by the doctor (2,10). However, it is observed that the vast majority of patients (84.1%) fail to notice it. To prevent possible negative consequences, informing patients about these issues in more detail in the early postoperative period seems necessary.

It is reported that patients who fast during Ramadan complain of exacerbation of new or existing gastrointestinal problems, most commonly indigestion and heartburn (12). In particular, it was found that Ramadan fasting changes the circadian rhythm and causes an increase in daytime stomach acidity (13). Proton pump inhibitors are used empirically in fasting patients, as such patients have reported that their symptoms are well controlled with these drugs (12). However, no patient in our study stated that they used a proton pump inhibitor. Four patients indicated they had to take a break from fasting due to their complaints. All patients who take a break from fasting are those who fast for the first time. Only one patient applied to a dietitian and followed a special diet during Ramadan. These data suggest that the

lack of knowledge and experience in individuals fasting for the first time causes the fear of experiencing health problems again and makes people worry about the process. It is stated that most of the upper gastrointestinal symptoms are related to dietary components such as carbohydrate, fat, and protein intake (14). However, many patients may develop similar gastrointestinal symptoms after bariatric surgery (15,16). This risk increases with the changing eating habits during Ramadan. It is observed that patients often experience constipation problems as well as symptoms such as heartburn, indigestion, nausea and vomiting, headache, and weakness. At this point, it is essential to make changes in the patients' dietary components and refer them to a specialist.

Although different sleep patterns are observed during Ramadan, it is known that sleep duration is reduced, and sleep is fragmented in most individuals (17). Our study determined that approximately one in every five patients (18.2%) experienced variable waking times after iftar or sahur (Table 3). Furthermore, it is known that body temperature drops at the onset of sleep, and increases in body temperature increase wakefulness. In this context, eating late at night can cause an increase in body temperature and prolong the time it takes to fall asleep (18). On the contrary, one out of every six patients sleep within 15 minutes after sahur. In addition, sleeping with a

full stomach negatively affects sleep quality by causing gastroesophageal reflux and decreased diet-induced thermogenesis (18).

It is stated that fasting has a positive effect on the mental health of individuals, and the psychological well-being of those who fast increases (19, 20). However, the effects of bariatric surgery on depression and anxiety are unclear. While some studies report a decrease in depression and anxiety symptoms in the postoperative period (21), others report an increase in postoperative major depression (22). Our study determined that the patients had a moderate level of depression, and almost one out of every five patients stated that this condition significantly affected their daily life. Changes in eating and sleeping patterns may explain this situation. For this reason, it is crucial to provide counseling before fasting to identify and correctly guide patients who may be at risk.

CONCLUSION

In conclusion, this study showed that patients experienced some gastrointestinal and psychosocial problems during Ramadan fasting after sleeve gastrectomy, which is a restrictive procedure. It is observed that the majority of these problems stem from the patients' inadequate eating habits. For this reason, getting support from relevant health professionals, at least before the month of Ramadan, is essential in solving this problem. The lack of guidelines or clear recommendations regarding Ramadan fasting after metabolic/bariatric surgery is a critical shortcoming for clinicians. This is the first study conducted during the month of Ramadan on the subject in Turkish society and may guide future studies in terms of drawing attention to the problem and its potential solutions.

Conflict of Interest

The authors declared that there is no conflict of interest.

Funding

There is no funding.

Authors' Contributions

Idea/Concept: H.C.A., A.G.; Design: H.C.A., A.G., Ö.Y.; Data Collection and/or Processing: H.C.A., A.G., Ö.Y.; Analysis and/or Interpretation: H.C.A., A.G., Ö.Y., D.A., A.Y., K.K.; Literature Review: H.C.A., A.G., Ö.Y.; Writing the Article: H.C.A., A.G., Ö.Y., D.A., A.Y., K.K.; Critical Review: H.C.A., A.G., Ö.Y., D.A., A.Y., K.K.

REFERENCES

1. Al-Ozairi E, Al Kandari J, AlHaqqan D, AlHarbi O, Masters Y, Syed AA. Obesity surgery and Ramadan: a prospective analysis of nutritional intake, hunger and satiety and adaptive behaviours during fasting. *Obes Surg*. 2015;25(3):523-9. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1373-0>.
2. Craggs-Dino L, El Chaar M, Husain FA, Rogers AM, Lima AG, Sadegh M, et al. American society for metabolic and bariatric surgery review on fasting for religious purposes after surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(7):861-71. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.04.020>.
3. Erdem H, Gencturk M, Sisik A, Dalkilic MS, Sozen S. Fasting experiences of the patients after sleeve gastrectomy: an observational cohort study. *Iran Red Crescent Med J*. 2022;24(8):e1539.
4. Kalhor M, Malekpour K, Pazouki A, Hosseini M, Pishgahroudsar M, Hajian M. The effects of Islamic fasting on blood biochemical parameters in morbidly obese patients undergone bariatric surgery. *Indian J Surg*. 2020;86 (Suppl 3):545-9. <https://doi.org/10.1007/s12262-020-02231-w>
5. Campos GM, Khoraki J, Browning MG, Pessoa BM, Mazzini GS, Wolfe L. Changes in utilization of bariatric surgery in the United States from 1993 to 2016. *Ann Surg*. 2020;271(2):201-9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003554>.
6. Sari YE, Kokoglu B, Balcioglu H, Bilge U, Colak E, Unluoglu I. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomedical Res*. 2016;Special Issue:S460-2.
7. Osman F, Haldar S, Henry CJ. Effects of time-restricted feeding during Ramadan on dietary intake, body composition and metabolic outcomes. *Nutrients*. 2020;12(8):2478. <https://doi.org/10.3390/nu12082478>.
8. Nachvak SM, Pasdar Y, Pirsaeheb S, Darbandi M, Niazi P, Mostafai R, et al. Effects of Ramadan on food intake, glucose homeostasis, lipid profiles and body composition. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(4):594-600. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0189-8>.
9. Mangieri CW, Johnson RJ, Sweeney LB, Choi YU, Wood JC. Mobile health applications enhance weight loss efficacy following bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract*. 2019;13(2):176-9. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2019.01.004>.
10. Kermansaravi M, Omar I, Mahawar K, Shahabi S, Bashir A, Haddad A, et al. Religious fasting of Muslim patients after metabolic and bariatric surgery: a modified Delphi consensus. *Obes Surg*. 2021;31(12):5303-311. doi:10.1007/s11695-021-05724-z.
11. May M, Furtado MM, Ornstein LB. The mindful eating cycle: preventing and resolving maladaptive eating after bariatric surgery. *Bariatric Times*. 2014;11(2):8-12. <https://bariatrictimes.com/the-mindful-eating-cycle-preventing-and-resolving-maladaptive-eating-after-bariatric-surgery/>
12. Abbas Z. Gastrointestinal health in Ramadan with special reference to diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(5 Suppl 1):S68-71.
13. Kocakusak A. Does Ramadan fasting contribute to the increase of peptic ulcer perforations? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1):150-4.
14. Darvish Moghadam S. Relative frequency of minor digestive symptoms in healthy fasting Muslims and their relation to dietary pattern. *J Pak Med Assoc*. 2002;45(75):59-66.
15. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Orlik B, Wyleżół M, Duława J. Nutrition management of the post-bariatric surgery patient. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(3):383-92. 86 (Suppl 3):S545-49. <https://doi.org/10.1177/0884533614564995>.
16. Sherf Dagan S, Goldenshluger A, Globus I, Schweiger C, Kessler Y, Kowen Sandbank G, et al. Nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: clinical practice. *Adv Nutr*. 2017;8(2):382-94. <https://doi.org/10.3945/an.116.014258>.

17. Lessan N, Saadane I, Alkaf B, Hambly C, Buckley AJ, Finer N, et al. The effects of Ramadan fasting on activity and energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(1):54-61. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx016>.
18. Faris MAE, Jahrami HA, Alhayki FA, Alkhawaja NA, Ali AM, Aljeeb SH, et al. Effect of diurnal fasting on sleep during Ramadan: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2020;24(2):771-82. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01986-1>.
19. Yousuf S, Syed A, Ahmedani MY. To explore the association of Ramadan fasting with symptoms of depression, anxiety, and stress in people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108545. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108545>.
20. Gilavand A, Fatahiasi J. Studying effect of fasting during Ramadan on mental health of university students in Iran: a review. *J Res Med Dent Sci.* 2018;6(2):205-09
21. Gill H, Kang S, Lee Y, Rosenblat JD, Brietzke E, Zuckerman H, et al. The long-term effect of bariatric surgery on depression and anxiety. *J Affect Disord.* 2019;246:886-94. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.113>.
22. Müller A, Hase C, Pommnitz M, de Zwaan M. Depression and suicide after bariatric surgery. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(9):84. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1069-1>.

The Histopathological Effects of Immobilization Stress on Rat Testis Tissue, and The Protective Role of Lavender Essential Oil

Elfide Gizem BAKIRHAN¹, Ebru ANNAÇ¹, Gülru ESEN²

ABSTRACT

Aim: Stress can lead to various physiological and psychological disorders and also has a significant effect on male reproductive health. Although the effects of stress on female fertility have been extensively studied, its impact on male fertility is relatively under-researched. This study set out to examine the potential protective effect of lavender essential oil (LEO) against testicular damage induced by immobilization stress in rats.

Material and Methods: Twenty-four male Wistar Albino rats were randomly divided into four groups: Control (C), Stress (S), LEO (L) and Stress + LEO (S+L). Immobilization stress was applied to the S groups for 14 days, and LEO was administered to the relevant groups by inhalation. The testicular tissues obtained at the end of the experiment were stained with hematoxylin & eosin and Masson's trichrome for histopathological evaluation. Hematoxylin-eosin-stained testicular sections of all groups were evaluated semi-quantitatively.

Results: That evaluation revealed significant degenerative changes, irregular seminiferous tubules, and interstitial edema in the testicular tissues from the S group. In contrast, the stress-induced damaged tissue in the S + L group exhibited a significant improvement in morphology.

Conclusion: This study demonstrates the potential protective effects of LEO against testicular damage induced by immobilization stress. The administration of LEO partially preserved the structural integrity of the testicular tissue by mitigating histopathological alterations caused by stress. These findings suggest that LEO may be considered as a supportive therapeutic agent against stress-related male reproductive damage.

Keywords: Immobilization stress; lavender essential oil; testis tissue.

Hareketsizlik Stresinin Sıçan Testis Dokusu Üzerindeki Histopatolojik Etkileri ve Lavanta Esansiyel Yağının Koruyucu Rolü

ÖZET

Amaç: Stres çeşitli fizyolojik ve psikolojik bozukluklara yol açabilir ve ayrıca erkek üreme sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Stresin kadın doğurganlığı üzerindeki etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiş olsa da, erkek doğurganlığı üzerindeki etkisi nispeten az araştırılmıştır. Bu çalışma, lavanta esansiyel yağının (LEO) sıçanlarda immobilizasyon stresi ile indüklenen testis hasarına karşı potansiyel koruyucu etkisini incelemeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntemler: Yirmi dört erkek Wistar Albino sıçanı rastgele dört gruba ayrıldı: Kontrol (C), Stres (S), LEO (L) and Stres + LEO (S+L). Stres gruplarına 14 gün boyunca immobilizasyon stresi uygulandı ve LEO ilgili gruplara inhalasyon yoluyla verildi. Deneyin sonunda elde edilen testis dokuları histopatolojik değerlendirme için hematoksin ve eozin ve Masson trikromu ile boyandı. Tüm grupların hematoksin-eozin boyalı testis kesitleri yarı kantitatif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu değerlendirme, S grubundaki testis dokularında önemli dejeneratif değişiklikler, düzensiz seminifer tübülleri ve interstisyel ödem ortaya koydu. Buna karşılık, S + L grubundaki stres kaynaklı hasarlı doku, morfolojide önemli bir iyileşme gösterdi. Bu bulgular, LEO'nun antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle immobilizasyon stres kaynaklı testis hasarını hafifletebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Bu çalışma, lavanta esansiyel yağının (LEO), immobilizasyon stresi ile indüklenen testiküler hasarı hafifletmede potansiyel koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir. LEO uygulaması, stresin neden olduğu histopatolojik bozuklukları azaltarak testis dokusunun yapısal bütünlüğünü kısmen korumuştur. Bu sonuçlar, LEO'nun stres kaynaklı erkek üreme hasarına karşı alternatif bir destekleyici tedavi olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hareketsizlik stresi; lavanta yağı; testis dokusu.

1 Adıyaman University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Türkiye
2 Adıyaman University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Türkiye

INTRODUCTION

Stress is an inevitable phenomenon in today's world, and one that leads to various physical and psychological problems. Stress factors that disrupt the internal and external environment of the organism and disturb the dynamic state are thought to cause biochemical and functional changes, especially in the endocrine system and nervous system, leading to various complications in the organism and also affecting reproduction (1).

Although the effects of stress on female patients have been well studied, less is understood about the impacts of emotional stress on the male partner. It has been suggested that stress and depression, both commonly encountered phenomena, reduce the levels of testosterone and luteinizing hormone (LH) in the blood, disrupt the functioning of the testis, and thus impairing sperm production and lowering sperm values. Studies have shown that stress impairs fertility, suppresses libido, causes testicular degeneration, and results in deterioration of semen quality (1,2).

The use of alternative and complementary therapies together with modern therapeutic approaches is becoming increasingly popular. Aromatherapy is one such complementary therapy. This involves the application of essential oils as the principal agent in the treatment of various diseases. Essential or volatile oils are obtained from the flowers, stems, leaves, roots, fruits, and other parts of a particular plant through various methods. The principal modes of use include inhalation, local application, and baths. Aromatherapy is used in the treatment of numerous disorders, such as depression, infertility, indigestion, headache, insomnia, muscle pain, respiratory problems, skin diseases, swollen joints, and urinary complications (2). However, rather than relying on the ingestion of various plant-based products, aromatherapy is based on the inhalation of aromas for which therapeutic and psychological properties have been claimed (3).

LEO exerts refreshing and relaxing effects that reduce stress, anxiety, depression, and insomnia (4). There are many types of LEO, the species employed for therapeutic purposes being *Lavandula angustifolia*, or medical LEO. This type grows at higher altitudes, and its therapeutic effects depend on various factors, including even the time when the plant is collected (5). Due to its high levels of therapeutically active compounds, it exhibits numerous health benefits, partly as a result of its antioxidant and anti-inflammatory activities (6). *Lavandula stoechas* essential oils (LEO) have recently been shown to be capable of lowering blood sugar levels and providing protection against alloxan-induced oxidative stress in rats (5).

The modern world contains numerous stress factors. There is therefore an urgent need for a herbal substance capable of both relieving stress and representing an alternative to various drugs that are actively used but whose reliability is controversial. Determining whether medicinal LEO affects testicular tissue in the face of stress and achieving a morphological understanding of possible changes may open a new perspective for future studies on LEO as a potential alternative in the amelioration of stress-related fertility problems.

MATERIAL AND METHODS

The creation of the experimental model

Twenty-four male Wistar Albino rats, 12 weeks of age and weighing 200-250 g, were used in this study. Four groups of six animals were constituted. All experimental animals were obtained from the Adiyaman University Experimental Animals Center following receipt of approval from the Adiyaman University Experimental Animals Ethics Committee (no. 2024/015 dated 02.05.2024), and all experimental procedures were performed in this center according to the principles of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. The rats were housed in rooms with a room temperature of 22 ± 200 C, in a 12-hour light/dark cycle, and with ad libitum access to food and water throughout the study. The experimental groups were formed as follows;

Control (C): This group was not administered any treatment during the experiment.

Stress (S): The animals in this group were subjected to immobilization stress for 4 hours a day for 14 days (7).

LEO (L): The animals in this group inhaled LEO (%35,67 Linalyl anthranilate, %33,68 Linalool; Producer: Art de Huile, SFA) throughout the experimental period (8).

Stress + LEO (S+L): The animals in this group inhaled LEO and were also exposed to immobilization stress throughout the experiment.

The procedure for applying immobilization stress to the S and S+ L groups was as follows: The animals were immobilized by being placed into a semi-cylindrical acrylic tube (4.5 cm wide and 12 cm long) with suitable holes for breathing. Chronic immobilization stress was applied by keeping them immobilized in this way for specific periods of time during the 14 days study period. The application was carried out for 2 hours in the morning (09:30-11:30) and 2 hours in the afternoon (14:30-16:30). At the end of the experiment, all rats were sacrificed by decapitation. Testicular tissue samples were removed and placed in fixation solutions.

Histological procedures

Following fixation, the testicular tissues were subjected to dehydration and polishing in accordance with routine histological procedures. Next, the tissues were embedded in paraffin blocks, from which 5 µm-thick sections were collected for histological analysis. The sections were then deparaffinized and stained with hematoxylin & eosin (H&E) and Masson's trichrome dye. Histopathological examination was performed under a microscope with a Carl Zeiss digital camera attachment (Carl Zeiss Microscopy GmbH 07745 Jena, Germany).

Histopathological scoring

In this context, 10 different areas in each section were examined under a light microscope using a 10x lens. The possible score range was between 0 and 3, and the sections were scored semi-quantitatively from 0 to 3. According to this scoring, the absence of pathology was scored as 0, the presence of mild pathology as 1, the presence of moderate pathology as 2, and the presence of severe pathology as 3 (9). Quantitative results were obtained by making comparisons between groups. All parameters were evaluated independently by an expert histologist who was unaware of the study groups.

Statistical Analyses

Numerical data were analyzed using SPSS software (SPSS version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and expressed as mean $\pm$ standard deviation. Normality (Shapiro-Wilk) and homogeneity tests confirmed that all four groups followed a normal distribution. Differences between groups were compared using one-way ANOVA. Tukey's post hoc test was applied for multiple comparisons. The results were evaluated within a 95% confidence interval, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Histopathological Findings

Histopathological evaluation of the C and L groups revealed a normal histological architecture in the seminiferous tubules, seminiferous epithelial cells, and interstitial connective tissue. The spermatogonia, primary spermatocytes, and spermatids that constituted the spermatogenic series were regularly arranged on the walls of the seminiferous tubules. No pathology was observed in the evaluation (Figures C1, C2 -L1, L2). Histopathological evaluation of the S group revealed significant morphological changes compared with the C and L groups. Degeneration was observed in the seminiferous epithelium, together with irregular seminiferous tubule shapes, and edema findings in the interstitial connective tissue (Figures S1-3). Examination of the S+L revealed a similar structure to those in the C and L groups due to the protective effect of LEO. Seminiferous tubule regularity was preserved, and a decrease was determined in the interstitial connective tissue edema. Some signs of degeneration were present in the seminiferous epithelium (Figures S+L1-2). The tissue samples from each group were surrounded by the tunica albuginea, dense connective tissue (Figures C3-S3-L3-S+L3).

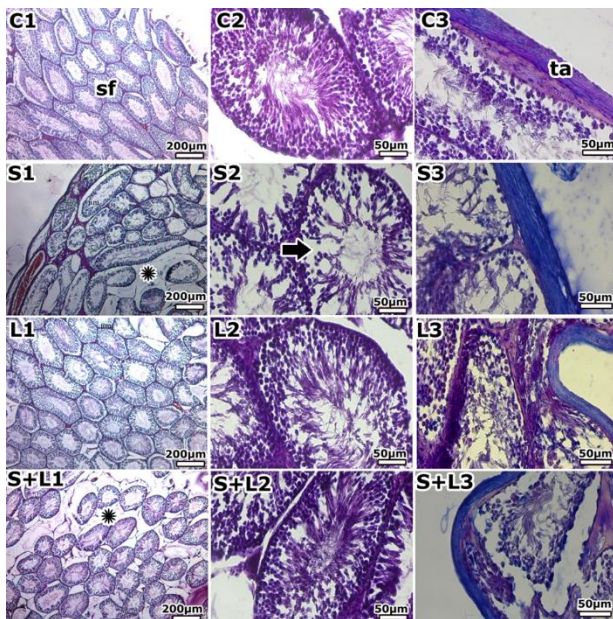


Figure 1. (C1-3): Images of testicular tissue from the C group, (S1-3): Images from the S group, (L1-3): Images from the L group, (S+L1-3): Images from the S + L group. (C1, S1, L1 and S+L1; x10 objective lens magnification,

C2-3, S2-3, L2-3 and S+L2-3 and x40 objective lens magnification; 1 and 2 H&E staining, 3 Masson's trichrome staining) sf; seminiferous tubules, ta; connective tissue sheath, arrow; seminiferous epithelial degeneration, star; edema in the interstitial connective tissue area.

Histopathological scoring

When hematoxylin-eosin-stained testicular sections of all groups were evaluated semi-quantitatively in terms of degeneration in the seminiferous epithelium and irregular shapes of the seminiferous tubules, no statistically significant difference was found between C, S, L and S+L groups ($p>0.05$) (Fig. 2, 4). When the groups were compared in terms of edema formation in the interstitial connective tissue, it was seen that edema formation increased in S group compared to C group ($p<0.01$) (Fig. 3). Similarly, the increase in edema in S group compared to S+L group was statistically significant (Fig.3). On the other hand, there was no statistically significant difference between S and L groups ($p<0.05$) (Fig.3).

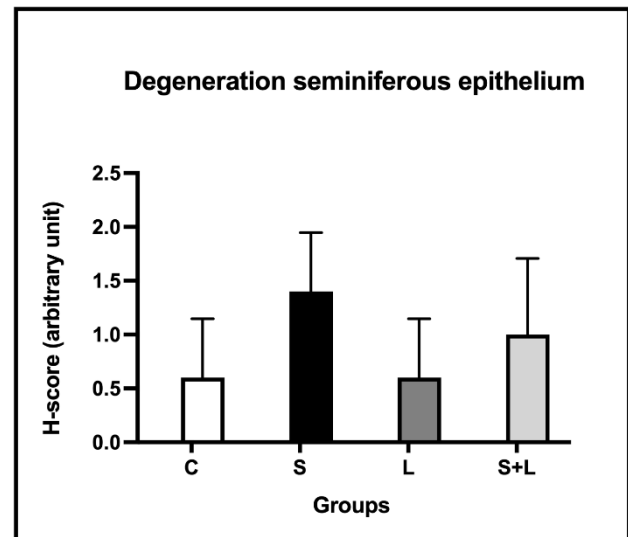


Figure 2. Semi-quantitative evaluation of degeneration in the seminiferous epithelium parameter in all groups (mean $\pm$ SD).

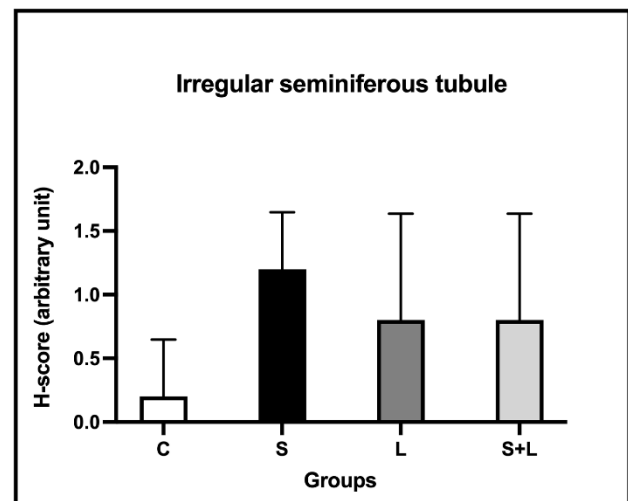


Figure 3. Semi-quantitative evaluation of irregular shapes of the seminiferous tubules' parameter in all groups (mean $\pm$ SD).

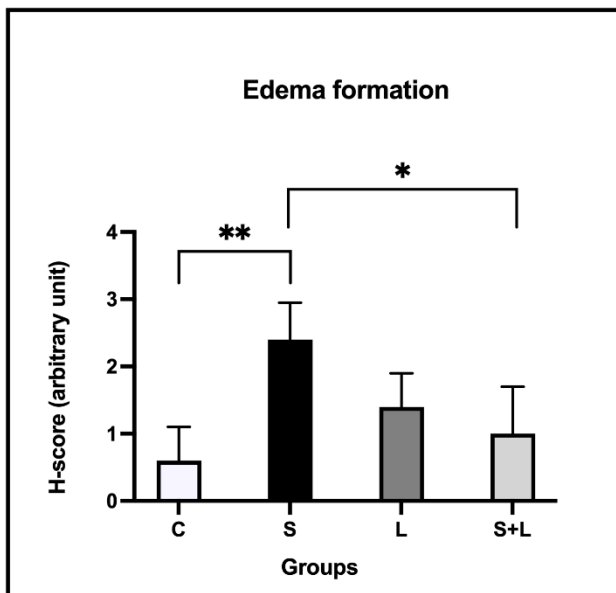


Figure 4. Semi-quantitative evaluation of edema formation in the interstitial connective tissue parameter in all groups. Differences at the level of $p < 0.05$ were shown with “*” while differences at the level of $p < 0.01$ were pointed out by “**” (mean $\pm$ SD).

DISCUSSION

The rise in human infertility that may result from physiological and psychological stress has recently attracted considerable attention. Although stress-induced testicular dysfunction and the pathological characteristics thereof have been well described in rats, the animal models used are unsatisfactory and the results are contradictory. In the present study, the adverse effects of immobilization stress on male infertility in adult rats were evaluated histopathologically, and the potential protective role of LEO was investigated on the basis of its antioxidant activities. The findings revealed that stress caused significant damage to the testicular architecture, while the application of LEO significantly alleviated this. Experimental studies attempt to understand the effects of stress on human tissues by exposing animals to different stresses. Several studies have observed deleterious effects on the hormonal system and reproductive health. In the current study, Wistar Albino rats were subjected to immobilization in order to mimic physiological and psychological stress. The immobilization stress model is generally regarded as easily implemented and effective. Various studies have shown that stress causes free radical formation and oxidative tissue damage. Immobilization stress disrupts the body's antioxidant balance by causing overproduction of reactive oxygen species (ROS). The organic balance between ROS and antioxidants is highly significant in normal sperm physiological processes such as capacitation, hyperactivation, acrosome reactions, and signaling processes needed to achieve fertilization (10). When the antioxidant defense mechanism is disabled, sperm functions deteriorate significantly. These disturbances cause peroxidative damage to the sperm plasma membrane, extensive damage to DNA, proteins and lipids, and male infertility through mechanisms that include apoptosis (11). Karna et al. (2020) examined testicular dysfunction due to immobilization stress and

reported that this induces oxidative stress by reducing testicular superoxide dismutase, glutathione peroxidase (GPx), glutathione peroxidase-4 (GPx 4), catalase, nuclear factor erythroid 2-related factor 2, and heme oxygenase 1) levels and increasing those of malondialdehyde (MDA) and ROS/reactive nitrogen species. However, they observed that oxidative stress induced by immobilization stress led to an absence of spermatozoa, irregular seminiferous tubules, and vacuolated seminiferous tubules exhibiting degeneration in testicular tissues (12). However, another study exposed animals to restraining stress for seven days and then examined their testicular tissues. Histological examination revealed a low sperm mass in the epididymal lumen and some atrophy in the seminiferous tubules (13). The results of the present study are consistent with this literature. The group exposed to stress only exhibited notable pathological changes, such as irregularities in seminiferous tubules, degeneration in epithelial tissue, and edema between tissues. This suggests that stress disrupts the antioxidant defense system, adversely impacts affects sperm production, and causes deterioration in testicular structure.

LEO is a natural ingredient with a long history of use in traditional and complementary medicine. Known for its antioxidant, anti-inflammatory and relaxing effects, LEO also provided remarkable protection in this study (14,15). No deleterious findings in testicular tissue were observed in the group given LEO. Seminiferous tubule disorders and edema, especially in the S group, can be regarded as clear indicators of testicular damage, LEO application significantly alleviated these findings. LEO possesses the capacity to scavenge free radicals such as hydroxyl radical (OH°), the main cause of lipid peroxidation, due to the phenolic compounds it contains. Sperm cell membranes are rich in polyunsaturated fatty acids and are highly susceptible to free radical attacks. Lipid peroxidation of sperm cell membranes is therefore a form of cell damage induced by ROS. A previous study reported that LEO played a potential protective role against the decrease in sperm quality and sperm motility resulting from the increase in ROS induced by malathion (1). Similar effects have been reported in previous studies. Researchers have reported that LEO reduces oxidative damage and preserves the body's natural balance (16,17). Hamidi et al. (2015) investigated the protective role of LEO in impaired spermatogenesis caused by cadmium chloride in rats and observed that it significantly reduced the increased MDA levels caused by cadmium chloride exposure. They also concluded that it regulated total antioxidants, LH, and testosterone levels, and improved semen parameters impaired by cadmium chloride (18). When all these findings are evaluated together, it may be concluded that LEO significantly alleviates histopathological damage caused by chronic stress in testicular tissue due to its antioxidant and cell protective effects. LEO's capacity to scavenge free radicals and its potential to protect sperm membranes against oxidative stress suggest that it may have positive effects on male reproductive health. In line with the previous literature, this study is consistent with the protective effect of LEO on testicular structure. However, this effect can be demonstrated more comprehensively with future studies at both experimental and clinical levels. In conclusion, LEO can be considered

as a protective support element against reproductive system disorders caused by immobilization stress.

In our study, the absence of biochemical evaluation of oxidative stress markers constitutes one of its limitations. Oxidative stress markers such as malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH), and glutathione peroxidase (GPx) are critically important for confirming the presence and extent of oxidative damage and antioxidant defense, particularly in stress-related studies. The inclusion of such parameters could have strengthened the interpretation of the antioxidant potential of LEO and its protective mechanism against testicular damage. Therefore, future studies should incorporate comprehensive biochemical assessments alongside histological and immunohistochemical evaluations to better elucidate the relevant molecular pathways.

CONCLUSION

Modern life can produce a constant state of stress, which is capable of affecting numerous systems, including male reproductive health. The data from this study show that LEO can play a supportive role in reducing these stress-related damages. We think that such natural support may become increasingly important, especially in the context of complementary methods such as aromatherapy. However, more extensive studies, supported at the molecular level and involving different doses and application times, are now needed in order to establish whether this effect also applies to humans.

Authors's Contributions: Idea/Concept: G.E., E.A; Design: G.E., E.A; Data Collection and/or Processing: E.G.B., E.A.; Analysis and/or Interpretation: E.G.B.; Literature Review: E.G.B.; Writing the Article: E.G.B.; Critical Review; G.E., E.A; E.G.B

REFERENCES

1. Selmi S, Rtibi K, Grami D, Sebai H, Marzouki L. *Lavandula stoechas* essential oils protect against malathion-induced reproductive disruptions in male mice. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):253. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0891-5>
2. Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: a systemic review. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015;5(8):601-11. doi: 10.1016/j.apjtb.2015.05.007
3. Herz RS. Aromatherapy facts and fictions: a scientific analysis of olfactory effects on mood, physiology and behavior. *Int J Neurosci.* 2009;119(2):263-90. <https://doi.org/10.1080/00207450802333953>
4. Bikmoradi A, Seifi Z, Poorolajal J, Araghchian M, Safiaryan R, Oshvandi K. Effect of inhalation aromatherapy with lavender essential oil on stress and vital signs in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-blinded randomized clinical trial. *Complement Ther Med.* 2015;23(3):331-8. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.12.001>
5. Demasi S, Caser M, Lonati M, Cioni PL, Pistelli L, Najar B, et al. Latitude and Altitude Influence Secondary Metabolite Production in Peripheral Alpine Populations of the Mediterranean Species *Lavandula angustifolia* Mill. *Front Plant Sci.* 2018;9:983. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.00983>
6. Sánchez-Vidaña DI, Po KK-T, Fung TK-H, Chow JK-W, Lau WK-W, So P-K, et al. Lavender essential oil ameliorates depression-like behavior and increases neurogenesis and dendritic complexity in rats. *Neurosci Lett.* 2019;701:180-92. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.02.042>
7. Joo Y, Choi KM, Lee YH, Kim G, Lee DH, Roh GS, et al. Chronic immobilization stress induces anxiety- and depression-like behaviors and decreases transthyretin in the mouse cortex. *Neurosci Lett.* 2009;461(2):121-5. doi: 10.1016/j.neulet.2009.06.025
8. Hritcu L, Cioanca O, Hancianu M. Effects of lavender oil inhalation on improving scopolamine-induced spatial memory impairment in laboratory rats. *Phytomedicine.* 2012;19(6):529-34. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.02.002>
9. Bakirhan EG, Yanilmaz EMB, Tüfekci KK, Bakirhan F, Susam S. Maternal high-fat diet impairs cognitive performance by altering hippocampal GRP78/PERK axis and BDNF expression in adult female rat offspring: the potential protective role of N acetylcysteine. *J Mol Histol.* 2025;56(3):189. <https://doi.org/10.1007/s10735-025-10471-x>
10. Lee S-H, Choi K-H, Cha K-M, Hwang S-Y, Park U-K, Jeong M-S, et al. Protective effects of Korean Red Ginseng against sub-acute immobilization stress-induced testicular damage in experimental rats. *J Ginseng Res.* 2019;43(1):125-34. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.09.002>
11. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health.* 2014;32(1):1-17. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1
12. Karna KK, Soni KK, You JH, Choi NY, Kim HK, Kim CY, et al. MOTILIPERM Ameliorates immobilization stress-induced testicular dysfunction via inhibition of oxidative stress and modulation of the Nrf2/HO-1 pathway in SD rats. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4750. <https://doi.org/10.3390/ijms21134750>
13. Arun S, Burawat J, Sukhorum W, Sampanngang A, Uabundit N, Iamsaard S. Changes of testicular phosphorylated proteins in response to restraint stress in male rats. *J Zhejiang University Sci B.* 2016;17(1):21-9. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1500174>
14. Hajiali H, Summa M, Russo D, Armirotti A, Brunetti V, Bertorelli R, et al. Alginate-lavender nanofibers with antibacterial and anti-inflammatory activity to effectively promote burn healing. *J Mater Chem B.* 2016;4(9):1686-95. <https://doi.org/10.1039/C5TB02174J>
15. Ghods AA, Abforosh NH, Ghorbani R, Asgari MR. The effect of topical application of lavender essential oil on the intensity of pain caused by the insertion of dialysis needles in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Complement Ther Med.* 2015;23(3):325-30. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.03.001>
16. Sebai H, Selmi S, Rtibi K, Gharbi N, Sakly M. Protective effect of *Lavandula stoechas* and *rosmarinus officinalis* essential oils against reproductive damage and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J*

- Med Food. 2015;18(2):241-9.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0040>
17. Aboutaleb N, Jamali H, Abolhasani M, Pazoki Toroudi H. Lavender oil (*Lavandula angustifolia*) attenuates renal ischemia/reperfusion injury in rats through suppression of inflammation, oxidative stress and apoptosis. *Biomed Pharmacother.* 2019;110:9-19.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.045>
 18. Hamidi M, Ziaee M, Delashoub M, Marjani M, Karimitabar K, Khorami A, et al. The effects of essential oil of *lavandula angustifolia* on sperm parameters quality and reproductive hormones in rats exposed to cadmium. *JRPS.* 2015;4:135-42.

Clinical Outcomes of Third Trimester Pregnant Women Presenting to the Emergency Department with Vaginal Bleeding: A 10-Year Retrospective Analysis

Betül KEYİF ¹, Engin YURTÇU ¹, Toprak Mustafa ÖZTÜRK ², Metehan ÖZEN ²,
 Sahra Merve YILDIZ ¹, Mustafa BOĞAN ²

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the clinical characteristics and outcomes pregnant women in the third trimester presenting to the emergency department with vaginal bleeding.

Material and Methods: This retrospective, observational study included pregnant women at ≥ 28 weeks of gestation who presented to the ED with vaginal bleeding between January 2013 and December 2023. Demographic characteristics, parity, gestational age, timing of admission, bleeding severity, initial vital signs, laboratory results, and clinical outcomes (delivery, admission, discharge, miscarriage risk) were analyzed.

Results: A total of 1263 pregnant women were included. The most frequent complaints were spotting (49.9%) and active vaginal bleeding (46.8%), accounting for over 96% of all visits. Of all patients, 33.7% were hospitalized, 12.9% delivered, and 15.1% were categorized as miscarriage risk. Heavier bleeding was significantly associated with both delivery and miscarriage risk ($p < 0.001$). Deliveries occurred more frequently at night (00:00–05:59), while miscarriage risk peaked during evening admissions (18:00–23:59). Parity was significantly associated with outcomes: multiparous women were more likely to deliver (10.7% vs. 5.8%), whereas primiparous women had higher miscarriage risk (59.3% vs. 44.0%; OR=1.89, 95% CI: 1.45–2.47, $p < 0.001$).

Conclusion: Third-trimester vaginal bleeding is a complex emergency with variable outcomes depending on bleeding severity, timing of presentation, and parity. Emergency physicians and obstetricians should recognize these risk patterns and collaborate closely in managing such cases. Development of evidence-based protocols may improve maternal and fetal outcomes in this high-risk population.

Keywords: Third trimester bleeding; emergency department; vaginal bleeding; obstetric emergencies; maternal outcomes.

Üçüncü Trimesterde Vajinal Kanama Şikâyetiyle Acil Servise Başvuran Gebelerde Klinik Sonuçların 10 Yıllık Retrospektif Analizi

Öz

Amaç: Bu çalışma, üçüncü trimesterde vajinal kanama şikâyetiyle acil servise başvuran gebelerin klinik özelliklerini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif, gözlemsel çalışmaya, Ocak 2013–Aralık 2023 tarihleri arasında ≥ 28 . gebelik haftasında olup vajinal kanama nedeniyle acil servise başvuran gebeler dahil edildi. Demografik veriler, parite, gebelik haftası, başvuru zamanı, kanama şiddeti, vital bulgular, laboratuvar sonuçları ve klinik sonuçlar (doğum, yatis, taburculuk, düşük riski) analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 1263 gebe dahil edildi. En sık başvuru nedeni %49,9 ile lekelenme tarzı kanama, ikinci sırada ise %46,8 ile aktif vajinal kanama yer aldı. Tüm hastaların %33,7'si hastaneye yatırıldı, %12,9'u doğum yaptı, %15,1'i düşük riski olarak değerlendirildi. Kanama şiddeti arttıkça doğum ve düşük riski oranları anlamlı şekilde yükseldi ($p < 0,001$). Gece saatlerinde (00:00–05:59) doğum oranları daha yüksek bulunurken, akşam başvurularında (18:00–23:59) düşük riski en fazla görüldü. Parite ile sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptandı; multipar hastalarda doğum oranı daha yüksekken (%10,7 vs. %5,8), primipar hastalarda düşük riski daha yüksekti (%59,3 vs. %44,0; OR=1,89, %95 GA: 1,45–2,47, $p < 0,001$).

1 Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. Duzce, Türkiye
 2 Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Emergency. Duzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Betül KEYİF, e-mail: betulkeyif@duzce.edu.tr
 Geliş Tarihi / Received: 18.07.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 22.08.2025



Sonuç: Üçüncü trimester vajinal kanamaları, kanama şiddeti, başvuru zamanı ve pariteye göre değişken klinik sonuçlar doğurabilen önemli obstetrik acillerdir. Acil tıp ve kadın doğum hekimlerinin bu risk desenlerini tanıması ve multidisipliner iş birliği içinde hareket etmesi gerekmektedir. Kanıta dayalı protokollerin geliştirilmesi, bu yüksek riskli grupta maternal ve fetal sonuçları iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Üçüncü trimester kanamaları; acil servis; vajinal kanama; obstetrik acil; maternal sonuçlar.

INTRODUCTION

Vaginal bleeding during pregnancy, particularly in the third trimester, poses significant risks for both maternal and fetal morbidity and mortality. Third-trimester bleeding is among the leading causes of emergency department (ED) visits in pregnant women and often necessitates prompt and accurate clinical decision-making (1,2).

The most common etiologies of third-trimester bleeding include placenta previa, placental abruption, cervical ectropion, vaginal or cervical infections, cervical insufficiency, abnormal placentation, coagulation disorders, and idiopathic causes (3-5). Among these, placenta previa and placental abruption are particularly critical, as they may result in severe hemorrhage and require urgent obstetric intervention (6). Previous studies have demonstrated that the clinical course of such conditions may vary depending on gestational age, parity, time of admission, and severity of symptoms (7).

Although emergency departments are frequently the first point of contact for obstetric emergencies, systematic and comprehensive data on third-trimester vaginal bleeding cases in the ED setting remain limited. While the definitive diagnosis and management are typically carried out in obstetrics departments, timely triage and referral by emergency physicians are crucial for improving maternal and fetal outcomes (8).

While the maternal and fetal outcomes of third-trimester bleeding have been evaluated in several studies, few have explored the associations between clinical outcomes and factors such as time of presentation (e.g., time of day, day of the week), parity, bleeding severity, and presenting complaint in an integrated manner (5,8,9). Moreover, retrospective observational studies addressing these variables comprehensively in a single-center emergency context are still scarce.

The present study aims to analyze the clinical presentations, bleeding characteristics, temporal patterns, and obstetric outcomes of pregnant women presenting to the emergency department with third-trimester vaginal bleeding. By identifying patterns and associations among these variables, this study seeks to enhance the clinical awareness of emergency physicians and contribute to more effective management strategies in obstetric emergencies.

MATERIAL AND METHODS

Study Design, Participants, and Ethical Considerations

This single-center, retrospective, descriptive, and analytical observational study was conducted at Düzce University Faculty of Medicine as a collaboration between the Department of Emergency Medicine and the Department of Obstetrics and Gynecology. The aim was to evaluate the clinical characteristics and outcomes of third-

trimester pregnant patients (≥ 28 weeks of gestation) who presented to the emergency department with complaints of vaginal bleeding between January 1, 2013, and December 31, 2023.

Eligible participants were identified through the hospital's electronic health records system using ICD-10 diagnostic codes related to obstetric hemorrhage, such as vaginal bleeding, placental abruption, placenta previa, and unspecified third-trimester bleeding. Only those with a confirmed gestational age of 28 weeks or greater at presentation, a primary complaint of vaginal bleeding, and complete medical documentation were included. Patients were excluded if they were in the second trimester, if bleeding was not the main complaint, or if relevant clinical data were missing or incomplete. In cases of multiple presentations during pregnancy, only the first third-trimester visit was included in the analysis to preserve data independence.

After applying these criteria, a total of 1263 pregnant women were identified and included in the final analysis. The study protocol was approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Düzce University (Approval No: 2024/184 / Date: 04/11/2024). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (2013 revision) and the relevant national and institutional regulations. Patient confidentiality was strictly maintained throughout the study. Although the study was retrospective in nature, written informed consent had been obtained from all participants during their clinical care, in line with institutional policies applicable at the time of data collection.

This study adhered fully to the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines to ensure methodological transparency, comprehensive reporting, and reproducibility. The STROBE checklist was followed in designing the study, structuring data collection, and preparing the manuscript (10).

Data Collection Process

All relevant data were retrospectively extracted from the hospital's electronic medical record system and cross-validated through manual review of physical patient charts when necessary. For each eligible participant, detailed clinical and demographic information was collected, including maternal age, gravidity, parity, gestational age at presentation, date and time of arrival, day of the week, and chief complaint (e.g., spotting, active vaginal bleeding, placental pathology). Initial vital signs—blood pressure, heart rate, body temperature, and oxygen saturation—were also recorded. Laboratory data from the first hemogram taken at admission, particularly hemoglobin and hematocrit levels, were documented.

Bleeding severity was categorized into three levels based on clinical documentation and nursing triage records: (1) spotting, (2) bleeding less than typical menstrual flow, and (3) bleeding greater than menstrual flow. Time of admission was categorized into four 6-hour blocks (00:00–05:59, 06:00–11:59, 12:00–17:59, and 18:00–23:59) to analyze temporal patterns. Weekly distribution was assessed by stratifying admissions across each day of the week. Additionally, subgroup comparisons were made based on parity status (primiparous vs. multiparous),

bleeding severity (less vs. more than menstrual flow), and trimester-specific differences.

All patients underwent evaluation by an obstetrics and gynecology specialist following initial emergency assessment. Consultation records, obstetric ultrasound findings, and clinical recommendations were reviewed in detail. If the patient was hospitalized or delivered during the same encounter, inpatient progress notes, operative reports, and delivery records were also included in the analysis.

Each case was assigned to a single outcome category, selected hierarchically as follows: (1) urgent surgical intervention, (2) delivery, (3) hospital admission, (4) discharge, or (5) miscarriage risk without admission. In patients with multiple events (e.g., admission followed by delivery), the most clinically advanced outcome was selected for analysis to avoid duplication.

Data entry was conducted using a custom-built electronic spreadsheet by two independent researchers who were blinded to each other's input. A third senior researcher reviewed and reconciled any discrepancies. Missing or ambiguous information triggered secondary review of archived hardcopy records, laboratory reports, or radiology images. All collected data were de-identified prior to statistical analysis, and a unique alphanumeric code was assigned to each participant to ensure confidentiality. No personally identifiable information, including name, national ID number, or hospital file number, was retained in the final dataset. Data were stored in a secure, encrypted institutional server accessible only to authorized personnel.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Descriptive statistics were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) for normally distributed continuous variables, and as median with interquartile range (25th–75th percentiles) for non-normally distributed variables. Minimum and maximum values were also provided where relevant. Categorical variables were presented as frequency (n) and percentage (%).

The normality of distribution for continuous variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. Relationships between categorical variables were analyzed using the Chi-square test or Fisher's Exact test when the expected cell count was below five.

To evaluate the strength of associations between binary categorical variables, odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

In addition, the sample size was calculated using G*Power 3.1 software. Assuming that the population was not known in advance, the minimum sample size was determined as 455 with an effect size of 0.5, 5% significance level (α) and 95% power ($1-\beta$), and more than this number of patients were included in the study (7).

RESULTS

A total of 1263 pregnant women in the third trimester who presented to the emergency department with vaginal bleeding were included in the final analysis. Clinical outcomes were evaluated in relation to the presenting

complaint, bleeding severity, time of admission, weekday distribution, and parity status.

As shown in Table 1, the most common presenting complaints were spotting (n=630, 49.9%) and active vaginal bleeding (n=591, 46.8%), which together accounted for more than 96% of all visits. While the majority of patients with spotting were discharged (n=499, 79.2%), those with active vaginal bleeding had significantly higher rates of hospital admission (n=199, 33.7%) and delivery (n=76, 12.9%; $p<0.001$). All patients diagnosed with placental abruption (n=26, 2.1%) underwent immediate delivery.

Table 1. Distribution of clinical outcomes according to presenting complaint (n, %)

Complaint	Total	Admission	Delivery	Discharge	Miscarriage Risk	Urgent Surgery
Spotting	630 (49.9)	36 (5.7)	0 (0.0)	499 (79.2)	95 (15.1)	0 (0.0)
Vaginal bleeding	591 (46.8)	199 (33.7)	76 (12.9)	161 (27.2)	153 (25.9)	2 (0.3)
Placental abruption	26 (2.1)	0 (0.0)	26 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post-coital bleeding	11 (0.9)	8 (72.7)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (9.1)	0 (0.0)
Placenta previa	3 (0.2)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placental ablation	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placental bleeding	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	1263 (100.0)	—	—	—	—	—

Abbreviations: n, number; %, percentage.

Clinical outcomes varied significantly according to both the severity of bleeding and the trimester at presentation. As presented in Table 2, third-trimester patients with bleeding heavier than menstrual flow had markedly worse outcomes: delivery occurred in 58.0% (n=130) and miscarriage risk was noted in 41.5% (n=93) of cases. By contrast, patients with light bleeding in the second trimester were predominantly discharged (82.3%, n=497). These differences were statistically significant ($p<0.001$).

Table 2. Clinical outcomes by bleeding amount and trimester (n, %)

Group	Total	Discharge	Miscarriage Risk	Delivery	Admission	Urgent Surgery
< menses T2	604 (47.8)	497 (82.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	84 (13.9)	23 (3.8)
> menses T2	398 (31.5)	162 (40.7)	153 (38.4)	11 (2.8)	70 (17.6)	2 (0.5)
< menses T3	37 (2.9)	13 (35.1)	3 (8.1)	0 (0.0)	21 (56.8)	0 (0.0)
> menses T3	224 (17.7)	1 (0.4)	93 (41.5)	130 (58.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	1263 (100)	—	—	—	—	—

Abbreviations: T2, second trimester; T3, third trimester; n, number; %, percentage.

As shown in Figure 1, the number of patients presenting to the emergency department with bleeding complaints peaked between 18:00 and 23:00 hours, with vaginal bleeding and spotting being the most common reasons for admission.

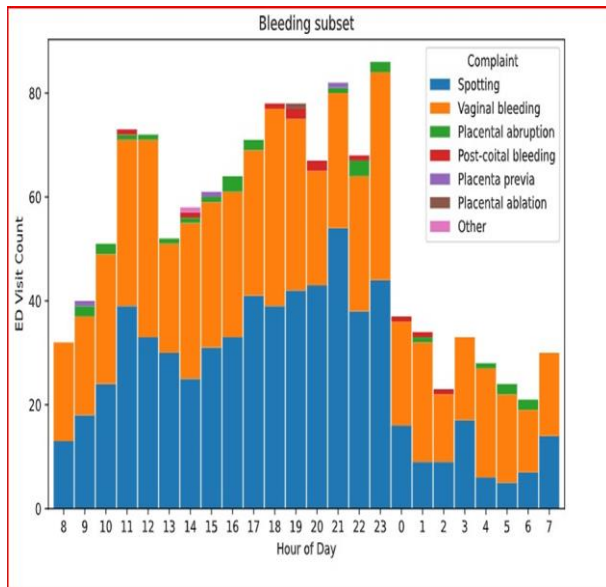


Figure 1. Distribution of emergency department visits due to bleeding complaints by hour of day. The majority of visits occurred in the evening hours, particularly due to spotting and vaginal bleeding.

The distribution of outcomes differed significantly according to the time of day. As shown in Table 3, the largest proportion of patients presented during the evening hours (18:00–23:59, $n=392$, 31.0%). In this group, miscarriage risk was highest (59.4%, $n=233$). Deliveries occurred most frequently in the early morning (00:00–05:59), with 13.1% ($n=22$) of patients delivering during this time block. Urgent surgical interventions were rare and occurred only during the morning block (06:00–11:59, $n=2$, 0.7%).

Table 3. Distribution of clinical outcomes by time block (n, %)

Time Block	Total	Admission	Delivery	Discharge	Miscarriage Risk	Urgent Surgery
00:00–05:59	168 (13.3)	39 (23.2)	22 (13.1)	42 (25.0)	65 (38.7)	0 (0.0)
06:00–11:59	307 (24.3)	56 (18.2)	26 (8.5)	71 (23.1)	152 (49.5)	2 (0.7)
12:00–17:59	396 (31.4)	68 (17.2)	31 (7.8)	90 (22.7)	207 (52.3)	0 (0.0)
18:00–23:59	392 (31.0)	76 (19.4)	27 (6.9)	56 (14.3)	233 (59.4)	0 (0.0)
Total	1263 (100)	—	—	—	—	—

Abbreviations: n, number; %, percentage.

According to Figure 2, the majority of patients evaluated during the 12:00–17:59 and 18:00–23:59 time blocks experienced higher rates of miscarriage risk and hospital admission.

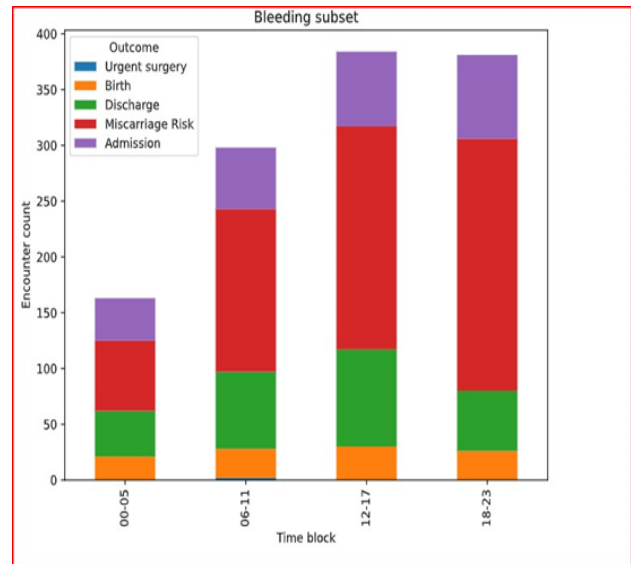


Figure 2. Time-block-based distribution of clinical outcomes in third trimester pregnant patients presenting with vaginal bleeding. Miscarriage risk and hospital admission were more common in the afternoon and evening time blocks.

Outcomes also varied by day of the week. As summarized in Table 4, the highest number of visits occurred on Sundays ($n=213$, 16.9%), which also had the highest miscarriage risk (57.4%, $n=121$). The highest delivery rate was observed on Mondays (10.2%, $n=21$). Admission rates were relatively consistent across weekdays, whereas urgent surgical interventions were rare, occurring only on Thursdays (0.5%, $n=1$) and Fridays (0.6%, $n=1$).

Table 4. Clinical outcomes by weekday (n, %)

Weekday	Total	Admission	Delivery	Discharge	Miscarriage Risk	Urgent Surgery
Monday	203 (16.1)	36 (17.7)	21 (10.2)	37 (18.2)	109 (53.7)	0 (0.0)
Tuesday	164 (13.0)	38 (23.2)	17 (10.4)	32 (19.5)	77 (47.0)	0 (0.0)
Wednesday	165 (13.1)	34 (20.6)	12 (7.3)	43 (26.1)	76 (46.1)	0 (0.0)
Thursday	171 (13.5)	33 (19.3)	20 (11.7)	37 (21.6)	80 (46.8)	1 (0.5)
Friday	172 (13.6)	26 (15.1)	13 (7.6)	32 (18.6)	100 (58.1)	1 (0.6)
Saturday	175 (13.9)	40 (22.9)	10 (5.7)	35 (20.0)	90 (51.4)	0 (0.0)
Sunday	213 (16.9)	37 (17.4)	11 (5.2)	44 (20.7)	121 (56.8)	0 (0.0)
Total	1263 (100)	—	—	—	—	—

Abbreviations: n, number; %, percentage.

As illustrated in Figure 3, most bleeding-related ED visits occurred on Sundays and Mondays, with miscarriage risk and admission being the most frequent outcomes.

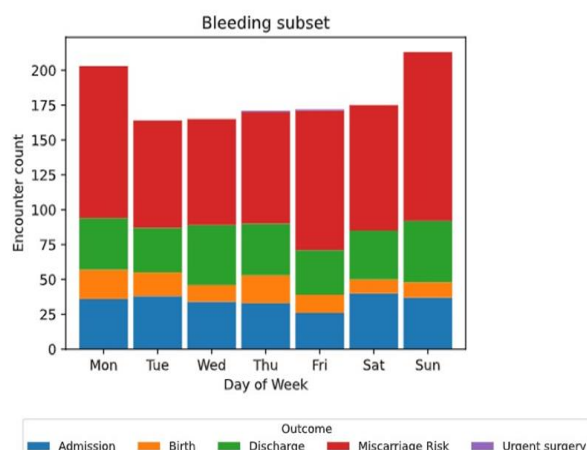


Figure 3. Daily distribution of emergency department outcomes in patients presenting with third trimester vaginal bleeding. Miscarriage risk and admission peaked on Sundays and Mondays.

Parity was significantly associated with outcomes (Table 5). Primiparous women had a higher miscarriage risk compared with multiparous women (59.3% vs. 44.0%; OR=1.89, 95% CI: 1.45–2.47, $p<0.001$). Multiparous women were more likely to deliver (10.7% vs. 5.8%; OR=0.48, 95% CI: 0.28–0.82, $p=0.01$) and to be discharged (25.3% vs. 15.9%; OR=0.56, 95% CI: 0.35–0.91, $p=0.02$). No statistically significant differences were observed for hospital admission or urgent surgery ($p>0.05$).

Table 5. Clinical outcomes by parity

Outcome	Primiparous (n=404, %)	Multiparous (n=859, %)	OR (95% CI)	p-value
Admission	76 (18.8)	171 (19.9)	0.90 (0.71–1.14)	0.12
Delivery	23 (5.8)	92 (10.7)	0.48 (0.28–0.82)	0.01
Discharge	64 (15.9)	217 (25.3)	0.56 (0.35–0.91)	0.02
Miscarriage Risk	240 (59.3)	378 (44.0)	1.89 (1.45–2.47)	<0.001
Urgent Surgery	1 (0.2)	1 (0.2)	—	>0.05

Abbreviations: OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval; n, number; %, percentage.

DISCUSSION

In this study, we retrospectively analyzed the clinical outcomes of pregnant women presenting to the emergency department with third-trimester vaginal bleeding. The findings demonstrated significant associations between clinical outcomes (such as delivery, hospitalization, and miscarriage) and various factors, including the type and severity of bleeding, time and day of presentation, and parity. The integrated approach between the emergency and obstetrics departments provided a holistic view of this critical patient population, emphasizing the need for collaborative management (4, 11–13).

From the perspective of emergency physicians, triage and rapid risk stratification in third-trimester bleeding are of vital importance. In our cohort, the most common complaints were spotting and vaginal bleeding, accounting for over 95% of presentations. While patients presenting with spotting were predominantly discharged, those presenting with active bleeding had significantly higher rates of delivery and miscarriage. This aligns with prior literature, where third-trimester bleeding has been linked to obstetric emergencies in up to 30–50% of cases (14, 15). Rapid assessment through vital signs, focused obstetric ultrasonography, and initial hemogram testing is therefore indispensable in emergency settings to differentiate low-risk patients from those requiring urgent intervention (16, 17).

Bleeding severity played a critical role in predicting clinical outcomes. Patients with “heavier than menstrual” bleeding had markedly higher rates of delivery and miscarriage. Clinically, such bleeding often raises suspicion for placental abruption or previa—conditions associated with both maternal hemodynamic compromise and fetal distress (6, 18). From an obstetric standpoint, these cases frequently necessitate emergent hospitalization or cesarean delivery. Prompt stabilization and obstetric referral are paramount in this subset, as any delay may have catastrophic consequences for both mother and fetus (19–21).

The temporal distribution of presentations also yielded notable insights. Deliveries were more common during night hours (00:00–05:59), while miscarriages were more frequently recorded during the evening (18:00–23:59). This pattern may reflect natural circadian rhythms in labor onset or limitations in outpatient access during late hours. Importantly, increased labor activity at night demands well-coordinated response from both emergency and obstetric teams, emphasizing the importance of 24/7 readiness in managing obstetric emergencies (22).

Weekend presentations—particularly on Sundays—were associated with higher overall visit rates and significantly more miscarriages. This likely stems from patients postponing non-urgent symptoms until after regular outpatient hours. However, it also underscores a potential bottleneck in weekend obstetric support, where delays in consultations or bed availability might negatively impact patient care. Strategic workforce planning must consider this fluctuation in patient load (23).

Parity emerged as another crucial determinant. Primiparous patients had significantly higher rates of miscarriage, potentially due to cervical insufficiency or less physiologic adaptation to pregnancy. In contrast, multiparous patients exhibited a higher delivery rate, possibly reflecting a more responsive myometrial physiology. Clinically, differentiating between these populations may guide ED physicians in making timely admission and referral decisions (24, 25).

One of the main strengths of this study lies in its collaborative design involving both emergency and obstetrics departments, along with the inclusion of a 10-year dataset, enabling robust trend analysis. However, several limitations must be acknowledged. First, the retrospective design may have introduced documentation bias, particularly regarding the subjective assessment of bleeding severity. Second, neonatal outcomes (e.g., Apgar

scores, NICU admission) were not analyzed, which limits insights into fetal prognosis. Third, the study was conducted at a single tertiary center, which may limit its generalizability to other institutional settings with different admission or triage protocols. Lastly, only the initial ED presentation was analyzed, excluding subsequent complications or follow-up data during the remainder of the pregnancy.

CONCLUSION

In conclusion, this study highlights that the severity and nature of third-trimester bleeding, parity status, and time of presentation significantly influence maternal outcomes. Effective management of such cases requires seamless coordination between emergency and obstetric teams. Establishing standardized clinical pathways and continuous training may enhance maternal and fetal outcomes, particularly in high-risk scenarios.

Authors's Contributions: Idea/Concept: B.K., M.B.; Design: B.K., M.B.; Data Collection and/or Processing: B.K., E.Y., S.M.Y.; Analysis and/or Interpretation: B.K., T.M.Ö., M.Ö.; Literature Review: B.K., S.M.Y.; Writing the Article: B.K., M.B.; Critical Review: M.B.

REFERENCES

- Cunningham JW. Prompt evaluation and treatment of third-trimester bleeding. *JAAPA*. 2021;34(1):26-31.
- Bosilah AH, Eldesouky E, Alghazaly MM, Farag E, Sultan EEK, Alazazy H, et al. Comparative study between oxytocin and combination of tranexamic acid and ethamsylate in reducing intra-operative bleeding during emergency and elective cesarean section after 38 weeks of normal pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):433.
- Kabiri D, Amsalem H, Watad H, Lipschuetz M, Haj-Yahya R, Alter R, et al. Assessing the clinical significance of third-trimester post-coital bleeding. *Fetal Diagn Ther*. 2024;51(2):168-74.
- Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(2):169-75.
- Tyson DP, Kelleher KJ, Chavez LJ. Mental Health-related utilization of emergency departments during pregnancy in the U.S., 2016-2019. *Matern Child Health J*. 2022;26(10):1953-8.
- Chen D, Gao X, Yang T, Xin X, Wang G, Wang H, et al. Independent risk factors for placental abruption: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):351.
- Nissen M, Barrios Campo N, Flaucher M, Jaeger KM, Titzmann A, Blunck D, et al. Prevalence and course of pregnancy symptoms using self-reported pregnancy app symptom tracker data. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):189.
- Burgoyne MM, Clouston R, Banerjee A, Chandra K, Fraser J, Lewis D, et al. Variables associated with favorable obstetrical outcomes in early pregnancy bleeding in the emergency department. *Cureus*. 2024;16(10):e70986.
- Matar M, Yared G, Massaad C, Ghazal K. Vaginal bleeding during pregnancy: a retrospective cohort study assessing maternal and perinatal outcomes. *J Int Med Res*. 2025;53(2):3000605251315349.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):806-8.
- Varner C, Balaban D, McLeod S, Carver S, Borgundvaag B. Fetal outcomes following emergency department point-of-care ultrasound for vaginal bleeding in early pregnancy. *Can Fam Physician*. 2016;62(7):572-8.
- Lee SU, Jo JH, Lee H, Na Y, Park IY. A multicenter, retrospective comparison study of pregnancy outcomes according to placental location in placenta previa. *J Clin Med*. 2024;13(3):675.
- Xiao H, Xing X, Zhang C, Shao Y. Association between clinical subtypes and pregnancy outcome of cervical incompetence: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):348.
- Essel NOM, Couperthwaite S, Yang EH, Fisher S, Rowe BH. Patients presenting to the emergency department with bleeding in early pregnancy: comparing different models to predict pregnancy success. *JOGC*. 2025;47(4):102789.
- Strommen J, Masullo L, Crowell T, Moffett P. First-trimester vaginal bleeding: patient expectations when presenting to the emergency department. *Mil Med*. 2017;182(11):e1824-e6.
- Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fornet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus*. 2019;17(2):112-36.
- Matenchuk BA, Rosychuk RJ, Rowe BH, Metcalfe A, Chari R, Crawford S, et al. Emergency department visits during pregnancy. *Ann Emerg Med*. 2023;81(2):197-208.
- Çakmak BD, Türker ÜA, Dünder B, Yumru AE. The retrospective analysis of abruptio placenta cases in a tertiary center: risk factors and perinatal outcomes. *Haydarpasa Numune Med J*. 2019;59:88-94.
- Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption. A systematic review. *Am J Perinatol*. 2017;34(10):935-57.
- Businge J, Turanzomwe S, Akol MA, Kakama C, Kajabwangu R, Kanyesigye M, et al. Decision to delivery interval and predictors for delayed decision to delivery interval among women delivering by emergency caesarean section at a tertiary hospital, Southwestern Uganda: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):546.
- Teberik C, Keyif B, Göynümer FG, Başbuğ A, Yurtçu E. Predictive value of intrapartum transperineal ultrasonography in determining delivery mode: a prospective study. *Konuralp Med J*. 2025;17(2):189-95.
- Yared G, Madi N, Barakat H, El Hajjar C, Al Hassan J, Nakib H, et al. Uterine sacrifice in obstetric

emergencies case series: complex cases of fetal distress, labor challenges, and life-saving interventions. *SAGE Open Med Case Rep.* 2024;12:2050313x241261487.

23. Kovalak EE, Akgül ÖK, Aksoy NK, Hayirlioğlu N, Kaya E. The Relationship between the number of miscarriages and diagnostic parameters in couples with recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study. *J Clin Obstet Gynecol.* 2023;33(3):143-50.
24. Peled T, Weiss A, Hochler H, Sela HY, Lipschuetz M, Karavani G, et al. Perinatal outcomes in grand multiparous women stratified by parity- A large multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;300:164-70.
25. Lin Me, Li L. Clinical efficacy and prognostic factors of mcdonald cervical cerclage in pregnant women with cervical incompetence. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2024;51(11):247.

The Relationship Between Fear of Contagion\Transmission and Communicable Disease Risk Awareness and Ways of Prevention in Vocational School Students of the University

Bahar KEFELİ COL ¹, Ayse GUMUSLER BASARAN ², Burcu GENC KOSE ³,
Emine BAKOGLU ⁴

ABSTRACT

Aim: This study aimed to determine students' risk awareness and protection levels regarding communicable diseases as well as their levels of fear of transmission. It aimed to evaluate them as independent variables and investigate their relationship.

Material and Methods: It is a cross-sectional study. The study sample consisted of 509 university students. Data were collected using Communicable Diseases Risk Awareness and Protection and Fear of Contagion/Transmission scales. Data were analyzed using the Student t-test, and Pearson correlation.

Results: The mean scores of the communicable disease risk awareness and prevention scales (145.73 ± 17.05) and the fear of contagion/transmission scale (89.65 ± 16.58) were above the midpoint. Risk awareness and protection level regarding communicable diseases and fear of contagion/transmission were found to be significantly higher in girls, 2nd grade students, those with chronic diseases and those who stated that they had never had a communicable disease. Age and awareness of communicable disease risk and protection level were positively correlated. There was also a positive correlation between the communicable disease risk awareness and prevention scale and the fear of contagion/transmission.

Conclusion: The study results reveal the students' awareness of risk and protection against communicable diseases and fear of contagion and transmission. It shows the importance of gender, class, presence of chronic disease and previous communicable disease on risk awareness, protection and fear of communicable diseases.

Keywords: Communicable disease; fear; awareness of risk.

Üniversitenin Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinde Bulaşma/Bulaştırma Korkusu ile Bulaşıcı Hastalık Risk Farkındalığı ve Korunma Yolları Arasındaki İlişki

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı öğrencilerin bulaşıcı hastalıklarda risk farkındalık ve korunma düzeyleri ile bulaşma\bulaştırma korku düzeylerini belirlemek, bağımsız değişkenler açısından değerlendirmek ve aralarındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel tipte bir çalışmadır. Araştırmanın örneklemini 509 üniversite öğrencisi oluşturmaktadır. Veriler Bulaşıcı Hastalıklar Risk Farkındalığı ve Korunma ölçeği, Bulaşma/Bulaştırma Korkusu ölçeği ile toplandı. Verilerin analizi Student t-test ve Pearson korelasyon ile yapıldı.

Bulgular: Bulaşıcı hastalık risk farkındalığı ve korunma ölçeği (145.73 ± 17.05) ile bulaşma/bulaştırma korkusu ölçeği (89.65 ± 16.58) puan ortalamaları orta noktanın üstünde saptandı. Bulaşıcı hastalıklara ilişkin risk farkındalığı ve korunma düzeyi ile bulaşma/bulaştırma korkusu; kadınlarda, 2. sınıf öğrencilerinde, kronik hastalığı olanlarda ve daha önce bulaşıcı hastalık geçirmediğini söyleyenlerde anlamlı olarak fazla bulundu. Yaş ile bulaşıcı hastalıklarda risk farkındalığı ve korunma düzeyi arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Ayrıca bulaşıcı hastalık risk farkındalığı ve korunma ölçeği ile bulaşma/bulaştırma korkusu arasında da pozitif yönde ilişki saptandı.

Sonuç: Araştırma sonuçları öğrencilerin bulaşıcı hastalıklarda risk farkındalık ve korunma düzeyini ile bulaşma ve bulaştırma korku düzeylerini ortaya koymaktadır. Bulaşıcı hastalıklarda risk farkındalığı, korunma ve korku üzerinde cinsiyet, sınıf, kronik hastalık varlığı ve daha önce bulaşıcı hastalık geçirme durumunun önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Bulaşıcı hastalık; korku; risk farkındalığı.

¹Recep Tayyip Erdoğan University Güneşli School of Physical Therapy and Rehabilitation, Rize, Türkiye.

²Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Health Sciences, Rize, Türkiye.

³Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Health Sciences, Rize, Türkiye.

⁴Recep Tayyip Erdoğan University Vocational School of Health Services, Rize, Türkiye.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author Bahar KEFELİ ÇOL, e-mail: bahar.kefelicol@erdogan.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 17.12.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 20.08.2025

This study was previously presented as an Online on ZOOM and oral presentation at International Congress on Health Sciences, Occupational Health and Safety held in Iğdır University, Türkiye on April 15-16, 2025



INTRODUCTION

Despite preventive measures such as screening programs for communicable diseases, safe water, waste management, vaccines and antibiotics, the incidence of communicable diseases is increasing due to factors such as the adaptation of disease agents to new environments and the emergence of new agents, increased international travel, climatic, demographic, technological and behavioral changes. In addition to old communicable diseases, new diseases are emerging and even causing epidemics (1-5). For example, the increasing prevalence of diseases such as AIDS, West Nile and Hanta virus, and the pandemics of influenza and COVID-19 outbreaks cause fear by negatively affecting sociocultural and economic life (6,7). The recent COVID-19 pandemic has caused various fears, including the fear of dying, losing relatives, being unable to access healthcare institutions, experiencing food shortages, and unemployment (8,9). In addition, incomplete, exaggerated and inaccurate information about communicable diseases in mass media and digital platforms has caused fear (10,11). The literature emphasizes that individuals may fear being infected and infecting others due to the impact of communicable diseases (6,12).

In general, fear of contagion is considered to be both a fear of direct or indirect contact with a person or substance thought to be infected and an abstract fear of contagion in thought (13). Research findings reveal that individuals experience significant fear about contracting communicable diseases and transmitting these diseases to others (13-15).

Low levels of fear of contracting and transmitting communicable diseases encourage adherence to protective behaviors that prevent the spreading of communicable diseases, such as social distancing, hygiene and mask use. However, chronic or disproportionate fear can become harmful, leading to the development or worsening of social isolation, anxiety, stress, depression, insomnia, suicide, substance abuse and other psychiatric disorders (13,16-26). At the same time, studies have reported that fear causes negative health behaviors such as delay in seeking health services, alcohol use, increased eating behavior, and decreased physical activity (25,27,28).

Students are essential to communicable diseases due to their social and vital characteristics. This group is very active in social life. The campus environment, shared housing, classrooms, dining areas, public vehicles, and various social activities bring them into contact with more people than other age groups. This increases the risk of the spread of communicable diseases and makes them a priority target group (29,30). All these conditions may lead to increased fear of contagion and transmission in students (6,31). All these factors show that university students are both a risk group and a group with intervention potential. In this context, evaluating the fear of contracting or transmitting communicable diseases in students is crucial in terms of both individual well-being and strategies for public health. Accordingly, interventions to reduce and

cope with fear will strengthen preventive health services and contribute to the psychosocial health of students.

Although risk awareness of communicable diseases generally encourages protective behaviors, sometimes increased awareness, inaccurate, incomplete or exaggerated information, and inaccurate interpretation of this information can create a threat perception and increase the fear of transmitting or infecting others (6,32,33). For example, in a study on HIV/AIDS, it was stated that the words of the participants, "You cannot kiss your children, you cannot hug people." Revealed their fears and found that misinformation about the disease's transmission may effectively influence the participants' fears (15). Therefore, it is essential to determine students' risk awareness and protection levels for communicable diseases and to provide appropriate interventions to reduce the fear of contagion/transmission. Planned intervention programs to increase risk awareness and promote preventive health behaviors (e.g., hand hygiene, use of protective equipment) effectively reduce fear of contagion/transmission. Indeed, a study determined that this fear was higher in individuals who did not use protective equipment (34). This finding emphasizes the importance of gaining protective behaviors.

Existing literature has generally evaluated the effects of fear of being infected with or transmitting communicable diseases on psychological health (such as anxiety) or risky behaviors (such as suicide). However, the effects of fear of contagion and transmission on seeking health information, engaging in protective behaviors and increasing risk awareness have not been adequately evaluated. In addition, although the literature points out that risk awareness or protective behaviors towards communicable diseases may be effective in reducing the fear of contagion or transmission, no studies having investigated the relationship between them. In this context, this study investigated the relationship between awareness of communicable disease risk, protection level, and fear of contagion/transmission. This study differs from the studies in the literature by addressing university students' fear, risk awareness and prevention behaviors related to communicable diseases in a holistic manner.

MATERIAL AND METHODS

Population and Sample of the Study

It is a cross-sectional study. The population of the study consists of a total of 1100 Students studying at the Vocational School of Health Services (anesthesia, physiotherapy, first and emergency aid, medical laboratory and elderly care programs) and Pazar Vocational School (organic farming, medicinal and aromatic plants, tea farming and business technology programs) of the relevant university. The Raosoft Sample Size Calculator program was used to determine the sample size in the study. In order to obtain the maximum sample size, the frequency of the event was taken as 50% ($p=0.50$), the confidence level as 95%, the margin of error as 5%, and the minimum sample size was calculated as 285 people according to these data.

Accordingly, the study was conducted with 509 university students who voluntarily agreed to participate in the study. Participants consisted of students who were present at the school at the time of data collecting and who voluntarily agreed to participate. The number of participants exceeds the minimum sample size and thereby increasing the reliability of the study.

Inclusion criteria: Being over 18 years of age, answering all questions, and volunteering to participate in the study. Exclusion criteria: not answering more than one question in the survey.

Data Collection Process

The data of the study were collected in December 2022 at the relevant vocational schools of the university where the study was conducted. A form prepared by the researcher and scales with validity and reliability in accordance with the purpose of the study were used as data collection tools. The data were collected under observation in the classroom environment using the relevant form, the infectious diseases risk awareness and protection scale and the fear of contagion/transmission scale.

The researcher directly participated in the data collection process; he was present in the classrooms where the questionnaires would be applied and informed the students about the purpose, scope and process of the research. During this information, it was clearly stated that participation was voluntary, the questionnaires would be administered anonymously, and the responses would be kept completely confidential. After the verbal consent of the students who agreed to participate was obtained, the personal information form and measurement tools were distributed. It took an average of 30-35 minutes for the students to fill in the forms and scales.

After all the forms were collected, the forms were checked by the researchers. After the incomplete forms were removed from a total of 515 forms, the study was completed with 509 participants.

Data Collection Tools

The study's data were collected using the "Personal Information Form," "Communicable Diseases Risk Awareness and Protection," and "Fear of Contagion" scales.

Personal Information Form: This form was prepared by the researchers and consists of 7 questions in total. This form evaluates students' gender, age, grade level, program enrolled in, place of residence, chronic disease status, and previous history of communicable diseases.

Communicable Diseases Risk Awareness and Protection Scale (CDRAPs): This scale was developed by Ener and colleagues to assess the levels of general risk awareness, protection behaviors and attitudes towards all communicable diseases rather than towards a specific communicable disease or transmission route (35). The scale for which validity and reliability studies were conducted consists of six sub-dimensions and 36 items. The sub-dimensions are common life risk awareness, self-protection awareness, protection behaviors, hand washing behaviors, social protection awareness and personal contagion awareness. Each item in the scale is a 5-point

Likert scale. Awareness items are scored as 'Strongly Disagree (1 point)' and 'Strongly Agree (5 points)'. Behavior items are scored as 'Never (1 point)' and 'Always (5 points)'. There are no reverse-coded items. Scores from the scale range from 36 to 180, with no cut-off point. An increase in the total score obtained from the scale indicates an increase in individuals' general risk awareness and protection levels against communicable diseases. The total Cronbach's α value of the scale is 0.91 (35). In this study, the total Cronbach's α value of the scale is 0.91.

Fear of Contagion/ Transmission Scale (FCTS): This scale was developed by Koç and Bilgehan to assess the fear of contagion/transmission due to diseases and epidemics in society (6). The scale for which validity and reliability studies were conducted consists of four sub-dimensions and 24 items. The sub-dimensions are fear of contact transmission, fear of abstract transmission, fear of social transmission, and fear of healthcare transmission. Each item on the scale is a 5-point Likert scale. The items are scored as 'Strongly Disagree (1 point)' and 'Strongly Agree (5 points)'. There are no reverse-coded items. The minimum score is 24, the maximum score is 120, and there is no cut-off point. An increase in the total score obtained from the scale indicates an increase in the fear of contagion /infection. The total Cronbach's α value of the scale is 0.91 (6). In this study, the total Cronbach's α value of the scale is 0.87.

Independent variables of the study: Gender, age, grade level, program enrolled in, place of residence, chronic disease status, and previous communicable disease. Dependent variables: communicable diseases risk awareness and prevention scale, and Contagion/ Transmission fear scale

Statistical Analysis

The SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences) program was used for the statistical analysis of the data. Descriptive statistics were expressed as mean $\pm$ standard deviation for numerical variables and number and percentage for categorical variables. Data are considered to be normally distributed if the kurtosis and skewness coefficients are within ± 1 (36). In the statistical analysis of the data, Student's t-test was used to compare paired groups in those with normal distribution and the Mann-Whitney U test was used in those without normal distribution. Pearson correlation analysis was used to examine the relationship between variables. In the correlation analysis, 0-0.19 was considered as no correlation, 0.20-0.39 as a weak correlation, 0.40-0.69 as a moderate correlation, 0.70-0.89 as a strong correlation, and 0.90-1.00 as a robust correlation. The significance value was taken as $p < 0.05$ (37).

Ethical Considerations

For the research, Recep Tayyip Erdoğan University Social and Human Sciences Ethics Committee (Date: 14.11.2022, Meeting K. Number 2022\281), permission was obtained by e-mail from the researchers who performed the Turkish validity and reliability of the scales used in the study. It was made clear to the participants that participation in the study was entirely voluntary and that they could withdraw

from the study at any time without giving any reason. It was also emphasized that the data obtained would only be used for scientific purposes and would not be shared with third parties. These explanations were made verbally before each application, and informed voluntary participation of the participants was ensured. The ethical principles and the Declaration of Helsinki were followed throughout the study.

RESULTS

Of the students who participated in the study, 82.7% were female, and the mean age was 22.01 ± 5.94 years. 54.2% of the students were in the first grade, 80% were at the Vocational School of Health Services, and 20.0% were at the Vocational School of Pazar. 32.2% lived with their families. 6.5% of the students had a chronic disease, and 23.2% had previously experienced a communicable disease. No significant difference was found between the students of the departments within the Pazar Vocational School and the Vocational School of Health Services communicable diseases risk awareness and prevention

Table 1. Mean scores of the participants on the communicable diseases risk awareness and protection scale and fear of contagion/transmission scale (n=509)

	N	Minimum	Maximum	Mean± Std. Deviation
CDRAPs Total	509	73	180	145.73±17.05
Common life risk awareness	509	9	45	33.39±6.25
Self-protection awareness	509	14	40	33.94±4.40
Protection behaviours	509	16	40	32.77±4.69
Hand washing behaviours	509	6	15	13.42±1.66
Social protection awareness	509	4	22	14.51±2.93
Personal contagion awareness	509	8	20	17.70±2.30
FCTS Total	509	38	170	89.65±16.58
Fear of contact transmission	509	9	75	20.39±4.26
Fear of abstract contagion	509	6	30	19.07±5.24
Fear of social contagion	509	11	90	32.08± 7.16
Healthcare transmission	509	5	25	18.11±4.55

Regarding grade, the sub-dimensions of common life risk awareness mean score ($p=0.035$) and personal contagion awareness mean score ($p=0.042$) were statistically significantly higher in 2nd graders. There was no significant difference in other sub-dimensions ($p=0.226$; $p=0.609$; $p=0.469$; $p=0.069$) and total scale ($p=0.081$) (Table 2). This suggests that students' awareness and protective behaviors against risks may increase as they advance in grade.

Regarding where the participants lived, the mean score of protective behaviors ($p=0.017$) was statistically significantly higher in those who lived with their families, and the mean score of social protection awareness ($p=0.022$) was statistically significantly higher in those who lived in dormitories or homes away from their families. The place of residence did not make a statistically significant difference in the mean score of the total scale and other sub-dimensions ($p=0.297$; $p=0.503$; $p=0.174$; $p=0.082$; $p=0.914$, respectively) (Table 2). This indicates that living conditions may have an impact on risk awareness and protection.

Mean scores of common life risk awareness ($p=0.012$), self-protection awareness ($p=0.037$), and scale total score

scale and the fear of contagion/transmission scale ($p=0.959$; $p=0.690$). When the total and subscale mean scores of the communicable diseases risk awareness and protection scale were examined, it was seen that the participants scored above the midpoint. Fear of contagion total and subscale mean scores were also above the midpoint. Table 1 presents the participants' mean scores on the communicable diseases risk awareness and prevention scale and the fear of contagion/ transmission scale. In terms of gender, the mean scores of communicable diseases risk awareness and prevention scale total ($p<0.001$), common life risk awareness ($p<0.001$), self-protection awareness ($p<0.001$), protection behaviors ($p<0.001$), social protection awareness ($p=0.020$), and personal contagion awareness ($p<0.001$) subscale scores were statistically significantly higher in women ($p<0.001$). No statistically significant difference was found between the mean scores of hand washing behavior ($p=0.234$) (Table 2). This result suggests that gender may have an impact on risk awareness and prevention behaviors in infectious diseases.

($p=0.038$) were statistically significantly higher in patients with chronic diseases. No statistically significant difference was found between the other sub-dimensions mean scores ($p=0.256$; $p=0.269$; $p=0.895$; $p=0.183$) (Table 2). This suggests that chronic diseases may positively affect students' risk awareness and prevention levels. Mean scores of common life risk awareness ($p=0.007$), protection behaviors ($p=0.003$), social prevention awareness ($p=0.003$) and total scale score ($p=0.005$) were found to be statistically significantly higher in those who stated that they had never had a communicable disease. No statistically significant difference was found between the other sub-dimensions mean scores ($p=0.424$; $p=0.330$; $p=0.180$) (Table 2). This suggests that infectious diseases may limit risk awareness and prevention behaviors. Analyses of the independent variables with the infectious diseases risk awareness and prevention scale are presented in Table 2.

When the Contagion/Transmission fear scale and its subdimensions were analyzed, a statistically significant difference was found between gender and mean rank score of fear of contact contagion ($p=0.021$), mean rank score of fear of social contagion ($p=0.004$), mean score of fear of

Table 2. Analysis of communicable diseases risk awareness and protection scale and sub-dimensions with some independent variables (n=509)

	n	Common life risk awareness		Self-protection awareness		Protection behaviors		Hand washing behaviors		Social protection		Personal contagion awareness		CDRAPs Total	
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation
Gender															
F	421	34.07	5.775	34.32	4.139	33.1	4.526	13.46	1.644	14.65	2.872	17.93	2.154	147.53	15.939
M	88	30.15	7.382	32.14	5.117	31.17	5.162	13.23	1.714	13.85	3.135	16.6	2.628	137.14	19.49
t\ P		t=5.508	p<0.001	t=4.316	p<0.001	t=3.551	p<0.001	t=1.191	p=0.234	t=2.327	p=0.020	t=4.425	p<0.001	t=5.342	p<0.001
Classroom															
1	276	32.86	6.315	33.73	4.411	33.73	4.411	13.47	1.641	14.29	2.955	17.51	2.408	144.53	17.381
2	233	34.03	6.135	34.20	4.375	34.20	4.375	13.36	1.676	14.77	2.888	17.92	2.138	147.17	16.564
t\ P		t=-2.112	p=0.035	t=-1.211	p=0.226	t=-0.512	p=0.609	t=0.725	p=0.469	t=-1.825	p=0.069	t=-2.041	p=0.042	t=-1.746	p=0.081
Place of residence															
With family	164	33.66	6.130	34.33	4.102	33.49	4.548	13.60	1.529	14.08	2.937	17.71	2.159	146.88	16.605
Dormitory/	345	33.27	6.317	33.76	4.525	32.43	4.731	13.33	1.709	14.72	2.911	17.69	2.361	145.19	17.249
t\ P		t=0.671	p=0.503	t=1.361	p=0.174	t=2.396	p=0.017	t=1.743	p=0.082	t=-2.300	p=0.022	t=0.108	p=0.914	t=1.043	p=0.297
Chronic disease status															
There is	33	36.03	6.912	35.48	4.169	33.67	4.721	13.73	1.485	14.58	3.031	18.21	2.012	151.70	16.210
No	476	33.21	6.172	33.84	4.396	32.71	4.691	13.40	1.667	14.51	2.928	17.66	2.312	145.32	17.042
t\ P		t=2.516	p=0.012	t=2.087	p=0.037	t=1.137	p=0.256	t=1.108	p=0.269	t=0.131	p=0.895	t=1.333	p=0.183	t=2.085	p=0.038
Previous communicable disease status															
There is	118	32.03	6.554	33.66	4.164	31.66	4.645	13.29	1.715	13.81	3.014	17.45	2.493	141.90	16.723
No	391	33.81	6.110	34.03	4.466	33.10	4.664	13.46	1.639	14.72	2.876	17.77	2.231	146.89	16.994
t\ P		t=-2.714	p=0.007	t=-0.800	p=0.424	t=-2.945	p=0.003	t=-0.975	p=0.330	t=-3.007	p=0.003	t=-1.342	p=0.180	t=-2.808	p=0.005

CDRAPs: Communicable Diseases Risk Awareness and Protection Scale

Table 3. Analysis of fear of contagion /transmission scale and sub-dimensions with some independent variables (n=509)

	N	Fear of contact transmission			Fear of abstract contagion			Fear of social contagion			Fear of healthcare transmission			FCTS Total		
		Mean rank	MWU/ Z	<i>p</i>	Mean± Std. Deviation	<i>t</i>	<i>p</i>	Mean rank	MWU/ Z	<i>p</i>	Mean± Std. Deviation	<i>t</i>	<i>p</i>	Mean rank	MWU/ Z	<i>p</i>
Gender																
F	421	261.83	15649.5 -2.302	0.021 ^a	19.17±5.13	0.929	0.353 ^b	263.54	14930.0 -2.871	0.004 ^a	18.35±4.42	2.653	0.008 ^b	262.60	15325.0 -2.550	0.011 ^a
M	88	222.34			18.60±5.73			214.16			16.94±4.97			218.65		
Classroom																
1	276	256.43	31758.5 -240	0.810 ^a	18.73±5.22	- 1.625	0.105 ^b	240.25	28082.0 -2.469	0.014 ^a	17.53±4.62	- 3.123	0.002 ^b	239.79	27956.5 -2.540	0.011 ^a
2	233	253.30			19.48±5.25			272.48			18.79±4.37			273.02		
Place of residence																
With family	164	268.32	26105.5 -1.416	0.157 ^a	19.00±5.16	- 0.221	0.825 ^b	243.81	26454.5 -1.186	0.235 ^a	18.41±4.47	1.055	0.292 ^b	255.32	28237.0 -0.034	0.973 ^a
Dorm/at home	345	248.67			19.11±5.29			260.32			17.96±4.58			254.85		
Chronic disease status																
There is	33	306.61	6551.0 -2.094	0.036 ^a	20.79±4.99	1.946	0.052 ^b	275.79	7168.0 -0.842	0.400 ^a	18.97±4.35	1.128	0.260 ^b	292.03	6632.0 -1.496	0.135 ^a
No	476	251.42			18.96±5.25			253.56			18.05±4.56			252.43		
Previous communicable disease status																
There is	118	227.62	19838 -2.319	0.020 ^a	17.69±4.81	- 3.313	0.001 ^b	233.67	20552.0 -1.802	0.072 ^a	17.26±4.46	- 2.308	0.021 ^b	214.74	18318.0 -3.394	0.001 ^a
No	391	263.26			19.49±5.30			261.44			18.36±4.55			267.15		

Note. FCTS: Fear of Contagion/Transmission Scale. A $p < .05$ was considered statistically significant.

^aMann-Whitney U test.

^bStudent's t-test for independent samples

healthcare contagion ($p=0.008$), and mean rank score of total scale score ($p=0.011$). The subdimensions were statistically significant, and the Contagion/ Transmission fear was higher in women. No statistically significant difference was found in abstract fear of transmission mean score ($p=0.353$) (Table 3). This result shows that gender may influence the fear of contracting a communicable disease or fear of infecting others.

Regarding grade, the mean rank score of social contagion fear ($p=0.014$), mean score of fear of contagion in the health field ($p=0.002$), and mean rank score of the total scale ($p=0.01$) were found to be statistically significantly higher in 2nd graders. No statistically significant difference was found between the other sub-dimensions' mean ranks and mean scores ($p=0.810$; $p=0.105$) (Table 3). This indicates that students' fear of contagion and transmission of communicable diseases may increase as they advance in grade.

Place of residence did not statistically significantly differ in the total score and subscales ($p=0.973$; $p=0.157$; $p=0.825$; $p=0.235$; $p=0.292$). Mean rank scores for fear of contact transmission ($p=0.036$) were statistically significantly higher in patients with chronic diseases. No statistically significant difference was found between the other sub-dimensions' mean rank scores ($p=0.052$; $p=0.400$; $p=0.260$; $p=0.135$) (Table 3). This suggests that chronic diseases may negatively affect students' fear of contact transmission of communicable diseases.

Mean rank scores of fear of contact transmission ($p=0.020$), mean scores of fear of abstract transmission ($p=0.001$), mean scores of fear of healthcare transmission ($p=0.021$), and mean scores of total scale ($p=0.001$) were significantly higher in those who stated that they had never had a communicable disease before. Mean rank scores of fears of social transmission ($p=0.072$) were not

significantly different (Table 3). This suggests that communicable diseases may increase the fear of contracting the disease and infecting others.

The analysis of the independent variables with the fear of contagion/transmission scale in communicable diseases are shown in Table 3.

In the correlation analysis, a positive and low-level statistically significant relationship was found between age and common life risk awareness ($r=0.150$; $p=0.001$), self-protection awareness ($r=0.126$; $p=0.004$), protection behaviors ($r=0.142$; $p=0.001$) sub-dimensions scores and total CDRAPS score ($r=0.124$; $p=0.005$) (Table 4).

There was a moderate positive correlation between symbiotic risk awareness and fear of abstract transmission ($r=0.50$; $p<0.001$), fear of healthcare transmission ($r=0.50$; $p<0.001$) and total FCTS ($r=0.542$; $p<0.001$). There was a moderate positive correlation between personal protection awareness, protection behaviors and personal contact awareness and total FCTS ($r=0.470$, $p<0.001$; $r=0.475$, $p<0.001$; $r=0.410$, $p<0.001$). There was a moderate positive correlation between total CDRAPS and fear of contact transmission ($r=0.427$; $p<0.001$), fear of abstract transmission ($r=0.471$; $p<0.001$), fear of social transmission ($r=0.452$; $p<0.001$), fear of healthcare transmission ($r=0.489$; $p<0.001$) and total FCTS ($r=0.588$; $p<0.001$) (Table 4).

There was a low positive correlation between handwashing behaviors and total FCTS ($r=0.350$; $p<0.001$) and all sub-dimensions ($r=0.347$, $p<0.001$; $r=0.209$, $p<0.001$; $r=0.267$, $p<0.001$; $r=0.289$, $p<0.001$). There was a low positive correlation between social protection awareness and total FCTS ($r=0.281$; $p<0.001$) and all sub-dimensions ($r=0.172$, $p<0.001$; $r=0.283$, $p<0.001$; $r=0.223$, $p<0.001$; $r=0.187$, $p<0.001$) (Table 4).

Table 4. Correlation between participants' age communicable diseases risk awareness and protection scale, and fear of contagion /transmission scale (n=509)

		Yas	Fear of contact transmission	Fear of abstract contagion	Fear of social contagion	Fear of healthcare transmission	FCTS Total
Age	<i>r</i>	1	0.047	0.029	0.086	0.043	0.070
	<i>p</i>		0.290	0.516	0.052	0.333	0.114
Common life risk awareness	<i>r</i>	0.150	0.335	0.50	0.365	0.511	0.542
	<i>p</i>	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Self-protection awareness	<i>r</i>	0.126	0.378	0.341	0.376	0.372	0.470
	<i>p</i>	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Protection behaviors	<i>r</i>	0.142	0.366	0.357	0.386	0.368	0.475
	<i>p</i>	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Hand washing behaviors	<i>r</i>	0.072	0.347	0.209	0.267	0.289	0.350
	<i>p</i>	0.103	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Social protection awareness	<i>r</i>	0.085	0.172	0.283	0.223	0.187	0.281
	<i>p</i>	0.056	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Personal contagion awareness	<i>r</i>	0.036	0.320	0.239	0.376	0.328	0.410
	<i>p</i>	0.412	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CDRAPs Total	<i>r</i>	0.124	0.427	0.471	0.452	0.489	0.588
	<i>p</i>	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note. CDRAPS: Communicable Diseases Risk Awareness and Protection Scale; FCTS: Fear of Contagion/Transmission Scale. Data were analyzed using the Pearson correlation coefficient (*r*). Correlation coefficients shown in bold are statistically significant at $p < .05$.

DISCUSSION

In this study, the independent variables of the students were first discussed with the communicable diseases risk awareness and prevention scale and then with the fear of

contagion/transmission scale. The discussion on the independent variables of gender, grade, place of residence, chronic disease, and previous infectious disease status, which yielded significant results in the communicable

diseases risk awareness and prevention scale, is presented below.

In this study, female students' awareness of communicable disease risks and protection attitudes and behaviors were higher than male students. The fact that female students have a higher risk perception, pay more attention to protective practices, and have a higher ability to obtain information may have increased their awareness and protection behaviors, which is consistent with the results of related research (38-41). This situation points to the necessity of developing gender-sensitive intervention programs that raise awareness about communicable diseases and prevention methods for male students. Another important variable affecting risk awareness and prevention behaviors is the grade level of education.

This study found that 2nd-grade students had higher communicable disease risk awareness and protection scores than 1st-grade students. The fact that 2nd-grade students exhibit greater knowledge, experience, and responsibility awareness with increasing age is compelling. Another study finding, the positive correlation between age and awareness of communicable disease risk and protection, supports this assumption. Although there is no significant difference between the departments, this may be explained by the fact that the proportion of students in the health field is higher, and accordingly, the number of students taking health knowledge courses in the second year is higher.

Another important variable affecting the level of communicable disease risk awareness and prevention is where the students live. In this context, in the evaluation made in terms of the place of residence of the participants, it was found that prevention behaviors were higher in those who lived with their families, and social prevention awareness was higher in those who lived in dormitories or homes away from their families. The high-risk awareness and protection behaviors of students living with their families are thought to be due to the responsibilities of family members to each other and their instinct to protect each other. On the other hand, individuals who live in dormitories or at home away from their families are more careful and conscious to protect their health and to ensure the health of the community they live in, and therefore their awareness of social protection is thought to increase. The differences observed in the awareness and prevention behaviors towards communicable diseases among university students living with their families or living in dormitories/homes necessitate the development of different intervention strategies depending on the living conditions of these two groups.

Health status is another important factor affecting the level of communicable disease risk awareness and prevention. This study found that common life risk awareness, self-protection awareness and scale total score were higher in students with chronic diseases. Likely, the fact that students with chronic diseases perceive communicable diseases such as Influenza or COVID-19 as a threat to their health will be effective in increasing their risk awareness, prevention attitudes and behaviors. The literature emphasizes that patients with chronic diseases are more vulnerable to communicable diseases such as COVID-19 (42,43). The finding obtained from this study reveals that

the risk perception of individuals without chronic diseases should be improved.

Another remarkable finding is that those who stated that they had never had a communicable disease had higher levels of common life risk awareness, prevention behaviors, social prevention awareness and total scale score. Students' lack of communicable diseases is thought to encourage them to pay more attention to risks and be more cautious in protecting their health. Since the level of risk awareness and prevention is low in people who have had communicable diseases, regular information and training to increase risk awareness should be provided for this group.

In this study, it was observed that the participants' mean total and subscale scores on the communicable diseases risk awareness and prevention scale were above the midpoint. Especially in recent years, global health crises such as the COVID-19 pandemic have influenced university students to develop more awareness about communicable disease risks and prevention methods (38,44). However, this study found a positive relationship between fear of transmission and communicable disease risk awareness and prevention. This finding suggests that students' e-health literacy levels are not sufficient. Low health literacy makes it difficult to access accurate information about communicable diseases, and individuals who cannot access accurate information can be expected to have a high level of fear. Consistent with this interpretation studies show that university students use electronic sources such as digital media and mass media to obtain information about disease (45,46). At the same time, studies also emphasize that many students' e-health literacy levels are insufficient (47,48). When inaccurate contradictory, inadequate or excessive health information in electronic resources is not synthesized and interpreted correctly, in short, when e-health literacy is not sufficient, it may increase threat perception and cause fear of disease transmission or infection (32).

The discussion of the independent variables of gender, class, chronic disease and previous infectious disease status, which were found to be significant in the fear of contagion/transmission scale, is given below.

In this study, female students' fear of contact transmission, fear of social transmission, fear of healthcare transmission, and fear of total transmission were higher than those of male students. Recent studies obtained similar results (13,31). This finding may be related to males' suppressing positive and negative emotions significantly more than females (49). In line with the findings, it can be said that women tend to perceive and internalize health-related threats at a higher level. Considering the high threat perception observed in female individuals, health-related intervention programs should not only be information-oriented but also have a multidimensional structure to manage fear and develop coping strategies. In addition to this gender-related difference, the grade level of the students was also found to be effective on the level of fear of contagion/transmission.

This study found that 2nd-grade students' fear of social transmission, fear of health field transmission, and total scale scores were higher. At the same time, this study found that students' awareness of communicable disease risks increased with age, and their behaviors and attitudes

towards protection from communicable diseases improved. In addition to the age factor, this can be explained by the high number of students in the field of health and the large number of students who enroll in take health information courses when they enter the second year. In addition to individual and educational variables, students' health status also plays a decisive role in their fear of contagion/transmission.

In this context, this study found that students with chronic diseases had a higher fear of contact transmission than students without chronic diseases. In a study conducted with university students, it was similarly found that the fear of contagion /transmission was high among students with chronic diseases (13). This finding is consistent with in the literature, considering that the risk of complications, morbidity and mortality increases in the case of communicable diseases in individuals with chronic diseases. Previous studies support this finding (50-52). For students with chronic diseases, psychological support to cope with fear should be provided on campuses. In addition, these individuals can be assigned roles such as health ambassadors or peer support leaders, taking into account their high-risk awareness. Such responsibilities may allow the individual to transform their fear into constructive behavior.

Another important finding was that the fear of contact transmission, fear of abstract transmission, fear of healthcare transmission and total scale score were higher in students who stated that they had never had an infectious disease before.

In a similar study, it was found that individuals who had not contracted COVID-19 expressed more fear of COVID-19. In the same study, more frequent receipt of information about the COVID-19 outbreak was associated with higher levels of fear (32). In this study, common life risk awareness, prevention behaviors, social prevention awareness, and total scale scores were higher among those who stated that they had not had a communicable disease before. Therefore, it can be said that the higher communicable disease risk awareness and protection attitudes and behaviors of the participants who stated that they had not had a communicable disease before increased their fear of infection.

In this study, it was observed that the total and subscale mean scores of the fear of contagion/transmission scale were above the midpoint. Similar results were found in studies conducted with university students (13,31). In a study conducted in a different group (adults) Contagion/Transmission fear was found to be above the midpoint (50). This finding shows that the participants were worried about themselves and others. The recent coronavirus pandemic is thought to have significantly impacted this result. The literature reported that people feared dangerous health consequences for themselves and their family and friends during the COVID-19 pandemic (53-55).

Strengths and limitations of the research: This is the first study evaluating the relationship between risk awareness and prevention levels of communicable diseases and the fear of contagion/transmission in university students. The limited number of studies on the subject in literature increases the originality and scientific contribution of this study. In addition, the fact that the study included university students, an age group that can increase social

sensitivity against communicable diseases, is important in terms of public health.

However, the study also has some limitations. Since the sample was selected from a limited number of departments of a particular university, the results cannot be generalized to all university students. The self-report method of data collection may bring possible biases such as social desirability or misrepresentation. Finally, the limited literature on fear of contagion limited the interpretation and discussion of the findings in a broader context. Future research could expand the study by including universities in different regions and undergraduate students.

CONCLUSION

This study will provide information on both theoretical knowledge and public health practices by revealing the relationship between risk awareness of communicable diseases, the level of protection and fear of contagion/transmission. The findings showed that the level of awareness and protection was higher, especially in female students, second-year students, students living at home or in a dormitory, students with chronic diseases and students who did not have infectious diseases. At the same time, the fear of contamination was similarly higher in female students, second-grade students, students with chronic diseases and students who did not have infectious diseases.

In the light of these findings, it is recommended that personal experience, health status, and demographic factors be taken into consideration in interventions planned to increase the level of individual risk perception, as well as prevention attitudes and behaviors in communicable diseases. At the same time, it is important to pay attention to the same factors in the interventions to be carried out in order to control and reduce the fears of contracting infectious diseases and infecting others.

The existence of a positive correlation between fear of contagion/transmission and risk awareness and prevention behaviors suggests that interventions in any of these areas may also affect the other. For example, all kinds of interventions, such as public health campaigns and public service announcements to raise awareness about communicable diseases in the community, can also be expected to reduce the level of fear of infectious diseases. For this reason, it should be taken into consideration that the interventions to be made may not only be limited to the targeted area but may also have positive effects on other variables.

The main reasons for including university students in the study are that they are in a period when their health-related behaviors are shaped, they are in a critical transition period with high levels of social interaction, and they are the adult individuals of the future. This age group plays an important role both in controlling the spread of communicable diseases and in spreading prevention behaviors throughout society. Therefore, the findings obtained may provide a scientific basis for planning preventive health services and creating awareness programs for the young population.

In conclusion, this study provides a theoretical contribution by demonstrating how risk awareness and prevention behaviors against infectious diseases interact with the fear of infection and provides guidance in the

development of preventive public health services against infectious diseases.

It is recommended that future research be conducted with participants from different universities with more diverse demographic characteristics to overcome the limitations of this study. Going beyond the cross-sectional design and monitoring changes over time with longitudinal studies will provide a healthier evaluation of causal relationships between variables. In addition, conducting mixed-method studies that use qualitative methods as well as quantitative data, especially addressing how individuals experience the fear of contamination and how this reflects on their awareness, behaviors and attitudes, will contribute to a multidimensional understanding of the issue.

Authors' Contributions: Idea/Concept: B.K.C.; Design: B.K.C., A.G.B., B.G.K., E.B.; Data Collection and/or Processing: B.K.C., B.G.K., E.B.; Analysis and/or Interpretation: B.K.C., A.G.B., B.G.K.; Writing the Article: B.K.C.; Critical Review: B.K.C., A.G.B., B.G.K., E.B.

REFERENCES

- Baker RE, Mahmud AS, Miller IF, Rajeev M, Rasambainarivo F, Rice BL, et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:193-205. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00639-z>
- Feng X, Liu S, Wang C, Sriboonjit J, Liu J, Sriboonchitta S. Does urbanization increase the risk of emerging infectious diseases in china? a spatial econometric analysis. *Sustainability*. 2022;14(1):165. <https://doi.org/10.3390/su14010165>
- McDermott A. Climate change hastens disease spread across the globe. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(7):e2200481119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2200481119>
- Holst J. Global Health – emergence, hegemonic trends and biomedical reductionism. *Global Health*. 2020;16(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00573-4>
- Findlater A, Bogoch II. Human mobility and the global spread of infectious diseases: a focus on air travel. *Trends Parasitol*. 2018;34(9):772-83. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.07.004>
- Koç A, Bilgehan T. Bulaşma/bulaştırma korkusu ölçeği: bir ölçek geliştirme çalışması. *Türk Hemşireler Derneği Derg*. 2021;2(2):14-26.
- Parıldar H. Tarihte bulaşıcı hastalık salgınları. *Tepecik Eğitim Araştırma Hast Derg*. 2020;30:19-26. <https://doi.org/10.5222/terh.2020.93764>
- Biçer İ, Çakmak C, Demir H, Kurt ME. Koronavirüs anksiyete ölçeği kısa formu: türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg*. 2020;25(1):216-25. <https://doi.org/10.21673/anadoluklin.731092>
- Şenel E, Kılıç İ. Covid-19 korkusu ile seyahat motivasyonu ve satın alma niyeti ilişkisi. *Güncel Turizm Araştırma Derg*. 2022;6(1):92-105. <https://doi.org/10.32572/guntad.954942>
- Ali Adeeb R, Mirhoseini M. The impact of affect on the perception of fake news on social media: a systematic review. *Soc Sci*. 2023;12(12):674. <https://doi.org/10.3390/socsci12120674>
- Borges do Nascimento IJ, Pizarro AB, Almeida JM, Azzopardi-Muscat N, Gonçalves MA, Björklund M, et al. Infodemics and health misinformation: a systematic review of reviews. *Bull World Health Organ*. 2022;100(9):544-61. <https://doi.org/10.2471/BLT.21.287654>
- Lin CY. Social reaction toward the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Soc Health Behav*. 2020;3:1-2. https://doi.org/10.4103/SHB.SHB_11_20
- Iskender MD, Gülsoy A, Özcan E, Uyan Y. The effect of fear of contagion/being contagious on depression, anxiety and stress levels of university students during the COVID-19 pandemic. *J Clin Nurs*. 2024;33(1):192-202. <https://doi.org/10.1111/jocn.16602>
- Morgado-Toscano C, Gomez-Salgado J, Garcia-Iglesias JJ, Fagundo-Rivera J, Lopez-Lopez D, Allande-Cusso R. Levels of anxiety and fear among nurses during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *J Nurs Manag*. 2023;2023:2191984. <https://doi.org/10.1155/2023/2191984>
- Cassiano MS, Ozturk F, Ricciardelli R. Fear of infectious diseases and perceived contagion risk count as an occupational health and safety hazard: accounts from correctional officer recruits in Canada. *J Criminol*. 2022;55(1):47-64. <https://doi.org/10.1177/26338076211058250>
- Bucaktepe PGE, Akgül F, Çelik SB. Evaluation of the effects of pandemic-related fears on anxiety and depression: the mediating roles of traumatic stress and loneliness. *BMC Psychol*. 2024;12(1):388. <https://doi.org/10.1186/s40359-024-01880-w>
- Winter T, Riordan BC, Pakpour AH, Griffiths MD, Mason A, John W, Poulgrain JW, et al. Evaluation of the english version of the fear of COVID-19 scale and its relationship with behavior change and political beliefs. *Int J Ment Health Addict*. 2023;21:372-82. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00342-9>
- Spatafora F, Matos Fialho PM, Busse H, Helmer SM, Zeeb H, Stock C, et al. Fear of infection and depressive symptoms among German University students during the COVID-19 pandemic: results of COVID-19 international student well-being study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1659. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031659>
- Vilca LW, Chávez BV, Fernández YS, Caycho-Rodríguez T, White M. Impact of the fear of catching COVID-19 on mental health in undergraduate students: a predictive model for anxiety, depression, and insomnia. *Curr Psychol*. 2022;13:1-8. <https://doi.org/10.1007/s12144-021-02542-5>
- Rania N, Coppola I. The fear of contagion and the attitude toward the restrictive measures imposed to face COVID-19 in Italy: the psychological consequences caused by the pandemic one year after it began. *Front Psychol*. 2022;13:805706. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.805706>
- Epstein JM, Hatna E, Crodelle J. Triple contagion: a two-fears epidemic model. *J R Soc Interface*. 2021;18:20210186. <https://doi.org/10.1098/rsif.2021.0186>
- Demirtaş-Madran HA. Accepting restrictions and compliance with recommended preventive behaviors

- for COVID-19: a discussion based on the key approaches and current research on fear appeals. *Front Psychol.* 2021;12:558437. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.558437>
23. Savitsky B, Findling Y, Erel A, Hendel T. Anxiety and coping strategies among nursing students during the covid-19 pandemic. *Nurse Educ Pract.* 2020;46:102809. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2020.102809>
 24. Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM.* 2020;113(10):707-12. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202>
 25. Goyal K, Chauhan P, Chhikara K, Gupta P, Singh MP. Fear of COVID 2019: first suicidal case in India!. *Asian J Psychiatr.* 2020;49:101989. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.101989>
 26. Sahoo S, Rani S, Parveen S, Pal Singh A, Mehra A, Chakrabarti S, et al. Self-harm and COVID-19 pandemic: an emerging concern - A report of 2 cases from India. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:102104. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102104>
 27. Grande M, Doyle-Baker P. Fear of COVID-19 effects on university student's health behaviours: the FRESH study. *Int J Kinesiol Sports Sci.* 2021;9(3):52-9. <http://dx.doi.org/10.7575/aiac.ijkss.v.9n.1p.52>
 28. Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(5):e10-1. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30108-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5)
 29. Shah M, Ferra G, Fitzgerald S, Barreira PJ, Sabeti PC, Colubri A. Containing the spread of mumps on college campuses. *R Soc Open Sci.* 2022;9(1):210948. <https://doi.org/10.1098/rsos.210948>
 30. Zivich PN, Eisenberg MC, Monto AS, Uzicanin A, Baric RS, Sheahan TP, et al. Transmission of viral pathogens in a social network of university students: the eX-FLU study. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e267. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001806>
 31. Tören S, Torun O. Fear of infectious contagion/transmission among health sciences students and its relationship to their attitudes toward the COVID-19 vaccine. *J Intensive Care Nurs.* 2024;28(1):37-45. <https://doi.org/10.62111/ybhd.1459122>
 32. Kontodimopoulos N, Poulaki E, Fanourgiakis J, Talias MA. The association between fear of COVID-19 and health-related quality of life: a cross-sectional study in the greek general population. *J Pers Med.* 2022;12(11):1891. <http://dx.doi.org/10.3390/jpm12111891>
 33. Jiang R. Knowledge, attitudes and mental health of university students during the COVID-19 pandemic in China. *Child Youth Serv Rev.* 2020;119:105494. <https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2020.105494>
 34. Berşe S, Dirgar E, Can E, Tosun B. Investigation of the relationship between fear of transmission and attitudes towards clinical practice in nursing and midwifery students. *Celal Bayar Üniv Sağlık Bilim Enst Derg.* 2024;11(3):355-63. <https://doi.org/10.34087/cbusbed.1433687>
 35. Ener D, Seyfeli Y, Çetinkaya FA. Scale development and validation study: communicable diseases risk awareness and protection scale. *J Istanbul Fac Med.* 2022;85(2):258-69. <https://doi.org/10.26650/IUITFD.973903>
 36. Köklü N, Büyüköztürk Ş, Çokluk Ö. Sosyal bilimler için istatistik. 26. Baskı. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık; 2022.
 37. Alpar R. Uygulamalı istatistik ve geçerlilik-güvenilirlik. 4 Baskı. Ankara: Detay Yayıncılık; 2016.
 38. Li YH, Wen T, Cui YS, Huang ZH, Liu YQ. Knowledge, attitudes, and practices regarding COVID-19 and mental health status among college students in China: a cross-sectional study. *Front Public Health.* 2023;11:1157862. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1157862>
 39. Anaam MS, Alsahali S. Gender differences in knowledge, attitudes, and practices toward COVID-19 in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Diseases.* 2023;11(2):63. <https://doi.org/10.3390/diseases11020063>
 40. Acikgoz A, Yoruk S, Kissal A, Yildirimcan Kadicesme Ş, Catal E, Kamaci G, et al. Healthcare students' vaccination status, knowledge, and protective behaviors regarding hepatitis B: a cross-sectional study in Turkey. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(11):4595-602. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1973321>
 41. El-Saaidi C, Dadras O, Musumari PM, Ono-Kihara M, Kihara M. Infection control knowledge, attitudes, and practices among students of public dental schools in Egypt. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(12):6248. <https://doi.org/10.3390/ijerph18126248>
 42. Fekadu G, Bekele F, Tolossa T, Fetensa G, Turi E, Getachew M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on chronic diseases care follow-up and current perspectives in low resource settings: a narrative review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2021;13(3):86-93.
 43. Laires PA, Dias S, Gama A, Moniz M, Pedro AR, Soares P, Aguiar P, Nunes C. The association between chronic disease and serious COVID-19 outcomes and its influence on risk perception: survey study and database analysis. *JMIR Public Health Surveill.* 2021;7(1):e22794. <https://doi.org/10.2196/22794>
 44. Al Mamun A, Hayat N, Dieu HTM, Zainol NR, Salameh AA. COVID-19 preventive behavior among university students in Southeast Asia: effects of knowledge concern awareness and perceived risk. *Front Public Health.* 2022;10:958021. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.958021>
 45. Khasawneh AI, Humeidan AA, Alsulaiman JW, Bloukh S, Ramadan M, Al-Shatanawi TN, et al. Medical students and COVID-19: knowledge, attitudes, and precautionary measures. A descriptive study from Jordan. *Front Public Health.* 2020;8:253. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00253>
 46. Srivastava KC, Shrivastava D, Chhabra KG, Naqvi W, Sahu, A. Facade of media and social media during COVID-19: a review. *Int J Res Pharma Sci.* 2020;11(SPL1):142-9. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11iSPL1.2288>
 47. Frings D, Sykes S, Ojo A, Rowlands G, Trasolini A, Dadaczynski K, et al. Differences in digital health

- literacy and future anxiety between health care and other university students in England during the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health*. 2022;22(1):658. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13087-y>
48. Kühn L, Bachert P, Hildebrand C, Kunkel J, Reitermayer J, Wäsch H, et al. Health literacy among university students: a systematic review of cross-sectional studies. *Front Public Health*. 2022;9:680999. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.680999>
 49. Karababa A. The effects of suppression of positive and negative emotions on loneliness in Turkish University-attending emerging adults: does gender make a difference? *Br J Guid Couns*. 2024;1-14. <https://doi.org/10.1080/03069885.2024.2384721>
 50. Akca A, Bilgehan T. The relationship between noncommunicable disease status in adults and fear of contagion/transmission and COVID-19 Burnout. *Journal of Life Long Nursing*. 2023;4(3):149-66.
 51. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e35.
 52. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH. Age frailty and diabetes–triple jeopardy for vulnerability to COVID-19 infection. *eClinicalMedicine*. 2020;22:100343. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100343>
 53. Peiró JM, Luque-García A, Soriano A, Martínez-Tur V. Fears during the Covid-19 pandemics and their influence on physical health: a cross-sectional study on the general population in Spain. *Int J Clin Health Psychol*. 2023;23(2):100361. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2022.100361>
 54. Mertens G, Engelhard IM, Novacek DM, McNally RJ. Managing fear during pandemics: risks and opportunities. *Perspect Psychol Sci*. 2024;19(4):652-9. <https://doi.org/10.1177/17456916231178720>
 55. Spatafora F, Matos Fialho PM, Busse H, Helmer SM, Zeeb H, Stock C, et al. Fear of infection and depressive symptoms among German University students during the COVID-19 pandemic: results of COVID-19 international student well-being study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1659. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031659>

A Guideline for the Localization of Treatment Points in Heel Pain

Mücahid Osman YUCEL¹, Sönmez SAGLAM¹, Ras.it Emin DALASLAN¹,
Zekeriya Okan KARADUMAN¹, Mehmet ARICAN¹

ABSTRACT

Aim: To determine the target point in the calcaneal region for injection and neuroablation applications in the treatment of plantar fasciitis and Baxter neuropathy using a newly developed three-dimensional approach, providing a more accurate and personalized localization method.

Material and Methods: Data from 65 patients who underwent MRI for suspected foot pathology were retrospectively analyzed. The Baxter nerve and the adhesion point of the plantar fascia were identified. Three-dimensional measurements of the medial (horizontal), inferior (longitudinal), and posterior (sagittal) distances from this target area to the skin surface were performed. Correlations between these distances and patient gender as well as shoe size were evaluated. Statistical analyses included descriptive methods, normality testing, and appropriate parametric/non-parametric tests ($p < 0.05$ was considered statistically significant).

Results: The mean medial, inferior, and posterior distances were 24.26 ± 4.36 mm, 25.97 ± 3.62 mm, and 42.40 ± 4.60 mm, respectively. Inferior and posterior distances were significantly shorter in women than in men ($p < 0.001$). A positive correlation was observed between shoe size and both inferior ($r = 0.407$, $p < 0.01$) and posterior ($r = 0.653$, $p < 0.001$) distances.

Conclusion: This study presents a novel three-dimensional method to enhance anatomical localization for the treatment of plantar fasciitis and Baxter neuropathy. Findings demonstrate that gender and shoe size significantly influence distance measurements, supporting the use of this approach to achieve more precise and personalized therapeutic strategies. Furthermore, future prospective and large-scale studies will contribute to confirming its clinical effectiveness.

Keywords: Fasciitis, plantar; mononeuropathies; radiofrequency ablation; injections.

Topuk Ağrısında Tedavi Noktalarının Lokalizasyonu için Bir Kılavuz

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, plantar fasiit ve Baxter nöropatisi tedavisinde enjeksiyon ve nöroablasyon uygulamaları için üç boyutlu yeni bir yöntemle kalkaneal bölgedeki hedef noktayı belirlemeyi ve daha doğru, kişiselleştirilmiş bir lokalizasyon yöntemi sunmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Ayak patolojisi şüphesiyle MR yapılan 65 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Baxter siniri ile plantar fasyanın yapışma noktası hedeflendi. Hedef bölgenin deri yüzeyine olan medial (yatay), inferior (longitudinal) ve posterior (sagittal) mesafeleri üç boyutlu ölçümle kaydedildi; bu ölçümler cinsiyet ve ayakkabı numarası ile korele edildi. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı yöntemler, normal dağılım değerlendirmesi ve uygun parametrik/non-parametrik testler kullanıldı ($p < 0,05$ anlamlı kabul edildi).

Bulgular: Medial, inferior ve posterior mesafelerin ortalamaları sırasıyla $24,26 \pm 4,36$ mm, $25,97 \pm 3,62$ mm ve $42,40 \pm 4,60$ mm olarak bulundu. Inferior ve posterior mesafeler kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha kısaydı ($p < 0,001$). Ayakkabı numarası arttıkça inferior ($r = 0,407$; $p < 0,01$) ve posterior ($r = 0,653$; $p < 0,001$) mesafelerde anlamlı artış gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışma, plantar fasiit ve Baxter nöropatisi tedavisinde anatomik lokalizasyonu iyileştirmek için yenilikçi bir üç boyutlu yöntem sunmaktadır. Cinsiyet ve ayakkabı numarasının mesafe ölçümlerini etkilediği belirlenmiş olup, geliştirilen yaklaşım daha doğru ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine katkı sağlayacaktır. Ayrıca, gelecekte yapılacak prospektif ve geniş ölçekli çalışmalar yöntemin klinik etkinliğini doğrulamaya katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fasiit, plantar; mononöropatiler; radyofrekans ablasyonu; enjeksiyonlar.

1 Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Duzce, Türkiye.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mucahid Osman YUCEL, e-mail: mucahidyucel@duzce.edu.tr
Geliş Tarihi / Received: 28.07.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 22.08.2025



INTRODUCTION

It has been reported that the prevalence of foot pathologies ranges from 61% to 79% and this condition negatively affects the quality of life of individuals (1). Plantar fasciitis is most common in the 40-60 age range, regardless of gender, and accounts for 15% of foot problems in the general population (2). It has been reported that the lifetime prevalence of plantar fasciitis in the general population is approximately 10% and similar rates are observed among runners (3). Furthermore, a recent systematic review of articles published between 2000 and 2017 revealed that plantar fasciitis was the second most frequently published topic in five high-impact general medical journals (4).

The plantar fascia begins at the toes and adheres to the medial calcaneal tubercle. Thickening or tearing of the fascia at this attachment site is called plantar fasciitis (5). On physical examination, tenderness at the site of attachment of the fascia to the medial tubercle of the calcaneus is considered a pathognomonic finding of plantar fasciitis (6). Injections commonly used in the treatment of plantar fasciitis are performed in this area (7). Baxter neuropathy occurs as a result of compression of the Baxter nerve and causes medial heel pain that is usually indistinguishable from plantar fasciitis (8). Baxter's nerve is also known as the first branch of the lateral plantar nerve or the inferior calcaneal nerve (9). Baxter neuropathy accounts for approximately 20% of cases of chronic heel pain (10). In the literature, it has been reported that Baxter neuropathy is the most common cause of plantar heel pain of neural origin, with pain originating from the medial calcaneal nerve coming second (11).

In the treatment of Baxter neuropathy, neuroablation with radiofrequency can be applied for chronic heel pain. The anatomical location of the nerve is critical for the success of this treatment. The Baxter nerve passes approximately 5.5 mm anterior to the medial calcaneal tubercle (12). In this study, measurements were made based on this estimated route of the nerve. In addition, neuroablation therapy in this area can be applied not only in Baxter neuropathy but also in cases where chronic plantar fasciitis does not respond to treatment (13,14). This increases the clinical importance of this region in terms of both plantar fascia injections and neuroablation treatments for heel pain.

In the literature, injection and neuroablation treatments are usually performed under USG guidance (15,16). However, because it is practical in clinical practice, injections are performed by palpation (blinded) method, and inadvertently performing these procedures in the fat pad on the sole of the foot leads to atrophy in this region (16,17). In addition, it is known that injections that are not performed in the appropriate area of the heel may have side effects such as nerve damage and muscle weakness (18). In the literature, there are studies comparing these two methods and it has been shown that ultrasound-guided localization is more accurate and treatment results are more successful (19). The accuracy of ultrasound guidance in injections into the joints of the foot was reported to be 64%, while the accuracy of blinded injections using only reference points was reported to be 24% (20). In clinical neuroablation treatments, it is often preferred to use a neural stimulation technique to the estimated area instead

of ultrasonography because it is practical for nerve localization (21). In the literature, it is emphasized that application to the correct point in injection and neuroablation treatments is critical for treatment success and patient safety. However, despite such strong scientific evidence, these procedures are usually performed blinded because it is faster and easier in practice. Reference points such as the tip of the medial malleolus, calcaneal tubercle and navicular tuberosity (Heimkes Triangle), which are used in the literature to define this treatment point, are landmarks developed for the tarsal tunnel (22). Additionally, the distances and locations of these points relative to the heel region can make their use as references more complex.

The originality of this study lies in the introduction of a three-dimensional, MRI-based method that defines treatment entry points relative to the patient's skin surface. Unlike previous approaches that rely mainly on bone landmarks or ultrasound guidance, this method provides personalized localization by incorporating individual variables such as gender and shoe size. In this way, the proposed approach offers a novel and practical contribution to the optimization of injection and neuroablation treatments for plantar fasciitis and Baxter neuropathy.

In our study, we aimed to perform nerve localization in a three-dimensional plane more easily and precisely by taking the anatomical boundaries of the region as a reference in the treatment applied to the heel region. This research aims to provide an approach that can be used in neuroablation treatments applied in plantar fascia injections and heel pain, which will provide more practical and effective guidance for clinical applications.

MATERIAL AND METHODS

This retrospective study examines data from patients who underwent foot MR imaging due to suspected foot pathologies at a tertiary medical center between January 1, 2022, and December 31, 2024. A total of 65 patients were included in the study. A post-hoc power analysis was performed using GPower software (version 3.1, Universität Düsseldorf, Germany). Based on the effect sizes obtained from the comparison of inferior (Y) and posterior (Z) distance measurements between genders (Cohen's $d = 1.24$ and 1.21 , respectively), with an alpha error probability of 0.05 and the given sample size ($n=65$), the achieved power ($1-\beta$) was calculated as greater than 0.95. This indicated that the sample size was sufficient to detect statistically significant differences between groups. Patients to be included in the study were identified by scanning through the hospital archive system and automation system. Inclusion criteria included being 18 years of age or older, having undergone foot MRI within the specified date range, and having complete hospital records. Exclusion criteria included patients with a history of acute trauma to the foot or ankle, patients with foot deformity, and patients who did not have an MRI to evaluate the entire foot.

Demographic and clinical data of the patients included in the study included information such as age, gender, and shoe size. The European (EU) shoe sizing system was used in this study. Foot MRI images were retrospectively analyzed through the radiologic archive system to

determine the target area. The 5.5 mm anterior region of the medial calcaneal tubercle, where the insertion of the plantar fascia and the Baxter nerve are located, was targeted. The distances of this area to the inferior, medial and posterior skin surface were measured in three different planes using the XYZ coordinate system. The distance to the medial skin was coordinated as the X axis (horizontal axis), the distance to the inferior skin as the Y axis (longitudinal axis) and the distance to the posterior skin as the Z axis (sagittal axis) (Figure 1a and 1b). Thanks to these measurements, the most appropriate treatment point specific to each patient's heel structure was determined according to the reference points on the skin and the treatment entry points were optimized by taking into account individual variables such as gender and shoe size (Figure 1c).

This study was conducted after the approval of the Clinical Research Ethics Committee of a tertiary medical institution [approval number 2025/29, granted on 10 February 2025], ensuring patient confidentiality and data anonymization. This retrospective study aims to determine personalized calcaneal treatment points in the light of the data obtained from foot MR images and thus to increase treatment efficacy.

Statistical Analysis

Descriptive statistics for numerical variables were presented as mean $\pm$ standard deviation, median, minimum and maximum values, while categorical variables were

Table 1. Comparison of X, Y, Z values between men and women

	All Patients	Females (n=31)	Males (n=34)	p value
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	(Females vs. Males)
X (horizontal distance)	24.26 $\pm$ 4.36	23.58 $\pm$ 4.52	24.88 $\pm$ 4.19	0.233 ^a
Y (longitudinal distance)	25.97 $\pm$ 3.62	23.97 $\pm$ 3.08	27.79 $\pm$ 3.10	<0.001 ^a
Z (sagittal distance)	42.40 $\pm$ 4.60	39.90 $\pm$ 3.90	44.68 $\pm$ 4.00	<0.001 ^a

a: Independent Samples t test, SD: Standard Deviation

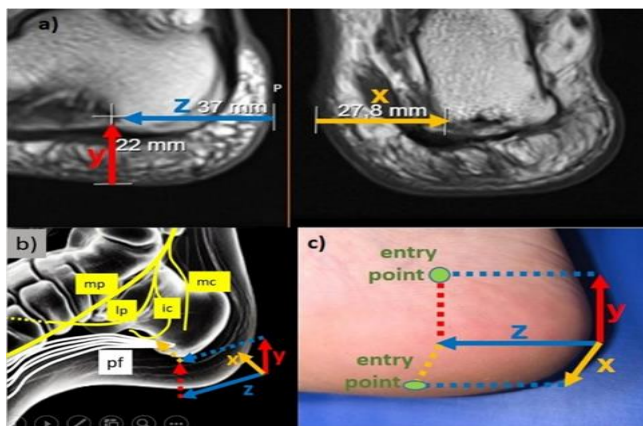


Figure 1. a) Image showing the measurement of the distances of the estimated treatment site located in front of the medial calcaneal tubercle to the skin surface in the X, Y and Z axes in the inferior, medial and posterior directions. b) Schematic representation explaining the relationship of the obtained measurements with the relevant anatomical structures. c) Image showing the localization on the skin of the entry points to be used during treatment. mp, medial plantar nerve; lp, lateral plantar nerve; ic, inferior calcaneal nerve; mc, medial calcaneal nerve; pf, plantar fascia.

expressed as both numbers (n) and percentages (%). The conformity of numerical data to normal distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk test. An independent sample t-test was used to compare distance measurements between genders. The relationship between shoe size and distance measurements was analyzed with Spearman's correlation coefficient. All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The mean age of the 65 patients included in the study was 40.22 $\pm$ 12.20 years (18–73) and the mean shoe size was 40.92 $\pm$ 2.43 (36–46). X, Y and Z distance values of these patients were analyzed and their relationships with gender and shoe size were evaluated. The findings obtained through statistical analysis are presented in detail in tables and figures.

The mean X, Y and Z values of all patients were 24.26 $\pm$ 4.36, 25.97 $\pm$ 3.62 and 42.40 $\pm$ 4.60, respectively. There was no statistically significant difference between men and women in terms of X value ($p>0.05$). On the other hand, significant differences were found between Y and Z values, and women had shorter Y and Z values than men ($p<0.001$). According to Table 1, Y and Z values are affected by gender, while the X value is independent of gender.

While there was no statistically significant correlation between the shoe size of the patients and the X value ($p>0.05$), a statistically significant moderate positive correlation was found with the Y values ($r=0.407$, $p<0.01$) and a statistically significant strong positive correlation was found with the Z values ($r=0.653$, $p<0.001$) (Figure 2). In the study, the mean X distance was 24.26 $\pm$ 4.36, while the mean Y distance was 23.97 $\pm$ 3.08 for women and 27.79 $\pm$ 3.10 for men, and the mean Z distance was 39.90 $\pm$ 3.90 for women and 44.68 $\pm$ 4.00 for men (Table 2). While there was no statistically significant correlation between shoe size and X and Y values in women ($p>0.05$), a moderate, positive, and statistically significant correlation was found with the Z value ($r=0.506$, $p<0.01$). Accordingly, as the shoe size of women increases, the Z distance value also increases. In men, there was no statistically significant correlation between shoe size and X, Y, and Z values ($p>0.05$). These findings indicate that Y and Z distances are affected by individual factors such as gender and shoe size, while X distance is independent of these variables. The correlations between shoe size and Y and Z distances are further illustrated in Figure 3. Consideration of these measurements during treatment and surgical approaches to the relevant region may contribute to improving clinical outcomes.

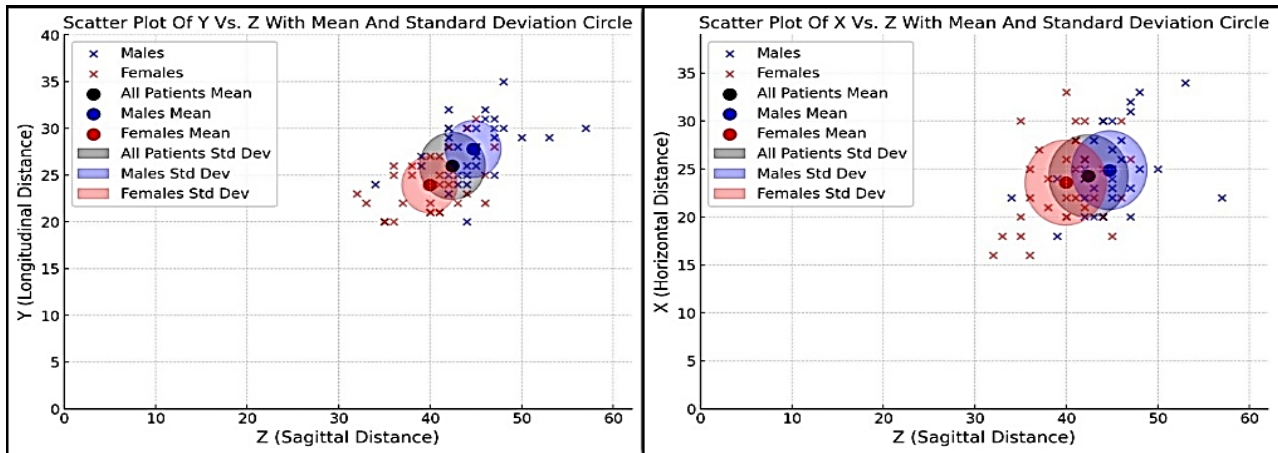


Figure 2. Visualization of Y-Z and X-Z Distance Measurements of Patients with Scatter Plot Graphs: With Mean and Standard Deviation Values

Table 2. Correlations between patients' shoe size and X,Y,Z values

	All Patients		Females (n=31)		Males (n=34)	
	Shoe size		Shoe size		Shoe size	
	r*	p	r*	p	r*	p
X (horizontal distance)	0.176	0.162	0.209	0.260	0.103	0.562
Y (longitudinal distance)	0.407	0.001	-0.118	0.529	0.189	0.284
Z (sagittal distance)	0.653	<0.001	0.506	0.004	0.230	0.190

* Spearman's correlation coefficient, p: p-value

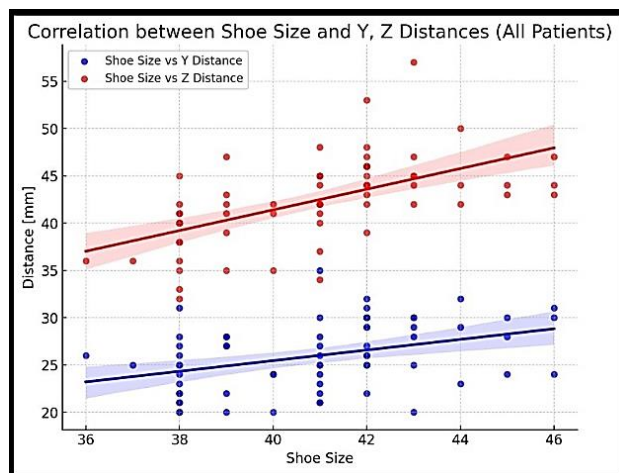


Figure 3. Graph showing the correlation between shoe size and Y and Z.

DISCUSSION

Plantar fasciitis is one of the most common causes of heel pain, which occurs as a result of inflammation and micro-tears at the attachment site of the plantar fascia to the medial calcaneal tubercle (6). The plantar fascia is a dense connective tissue structure located on the sole of the foot and extending from the medial tubercle of the calcaneus to the toes, providing resistance against tensile forces (5). Conservative approaches are at the forefront in the treatment process, and in refractory cases, injection therapies and ablation methods applied to the adhesion area of the plantar fascia to the medial calcaneal tubercle are considered as clinically effective alternatives (7).

Baxter neuropathy is characterized by indistinguishable heel pain resulting from compression or irritation of the Baxter nerve (8,10). It has been reported that the Baxter nerve may be compressed, especially in association with conditions such as plantar fasciitis or calcaneal spur, and may lead to chronic heel pain (23). Treatment includes removal of pressure on the nerve, stretching exercises, injections, and surgical decompression or radiofrequency neural ablation when necessary (24).

The Baxter nerve, which is the subject of this study, is an important anatomical structure targeted in injection and neuroablation treatments performed in the heel region. Injections in the wrong localization may lead to inadequate treatment efficacy as well as side effects such as nerve damage, muscle weakness and atrophy of the sub-heel fat pad (16-18). Therefore, accurately determining nerve localization in the heel region becomes highly important. In the literature, superficial bone landmarks such as the tip of the medial malleolus, the calcaneal tubercle and the navicular tuberosity (Heimkes Triangle) are frequently used to locate the Baxter nerve and adjacent structures (22,25,26). However, these reference points were mostly developed to determine the localization of the tarsal tunnel region (22). In heel injection or neuroablation applications, the use of these landmarks may require complex calculations and may not always be practical due to variations in distances that depend on foot size and shape (22,25,26).

In a study conducted by Choi et al. in 2025, the distance of the Baxter nerve from the posterior aspect of the calcaneus to the posterior aspect of the calcaneus in the line between the posterior process of the calcaneus and the medial

malleolus was measured using ultrasonography and calculated as 43.77 ± 5.31 mm on average (26). Compared to the USG method used in this study, the millimetric localization of the nerve can be determined more precisely with MRI. In our study, we aimed to measure the distances of the nerve to the posterior, medial and inferior skin surface of the heel in three different planes (X, Y, Z) using MRI. Thus, we aimed to provide an easier and more precise localization by referring to the skin borders of the heel itself instead of bony structures. In the literature, there are studies similar to ours that evaluate the distance of nerves from the skin surface to define safe surgical approaches. These studies aim to minimize nerve injuries and optimize surgical techniques by using anatomical reference points (27,28).

When imaging methods are examined, it is seen that both USG and MRI are widely used in the evaluation of heel pathologies. While USG provides an advantage in the detection of superficial nerves, it may be insufficient in cases requiring detailed evaluation, and therefore MRI is preferable (29,30). Additionally, USG is an operator-dependent method, and its diagnostic reliability may decrease with inexperienced practitioners. In contrast, MRI visualizes the nerve morphology and its relationship with surrounding tissues in detail, allowing a clearer assessment of nerve compression and structural changes in the heel region (18).

In other anatomical studies in the literature, the localization of the Baxter nerve was determined with reference to the edge of the Heimkes triangle between the medial malleolus and the calcaneal tubercle. As a result of the measurements, it was determined that the nerve was located an average of 17 mm from the center of this line (22,25). However, the distance between the reference points in this measurement technique can change easily with ankle movements and can be affected by various parameters such as foot size (31). Furthermore, the method is relatively more complex to implement. In our method, the use of the anatomical borders of the heel region as a reference and the ease of localization in three axes make the method more practical and useful.

This study provided a three-dimensional (X, Y, Z axes) evaluation of the anatomical structures in the heel region using MR imaging and contributed to the precise localization of target points in injection and neuroablation procedures applied in the treatment of plantar fasciitis and Baxter neuropathy. For percutaneous treatment methods to be performed medially, the entry point for treatment can be determined at an average distance of 42.40 ± 4.60 mm from the posterior and 25.97 ± 3.62 mm from the inferior of the heel, and treatment can be applied by entering an average of 24.26 ± 4.36 mm from this region. In our study, the distance to the inferior and posterior region of the heel was found to be affected by gender and shoe size. Therefore, the entry points of the injection and neuroablation catheter can be determined more precisely by taking these factors into consideration.

In particular, the statistically significant correlations between shoe size and the Y and Z distances highlight the potential influence of anatomical variations on heel morphology. This finding suggests that the relationship between anatomical structure and shoe size warrants further investigation in future studies.

Limitations of this study include the limited sample size and lack of data due to its retrospective design. In addition, the proposed three-dimensional MRI-based localization method has not yet been validated in clinical practice, and its reproducibility in real treatment settings remains to be established. Potential influences of individual variables such as foot dominance, body mass index, and variations in patient positioning during imaging were not evaluated, and these factors may have affected the measurements. Future prospective, multicenter, and larger-scale studies are warranted to confirm the clinical applicability of this approach and to provide more comprehensive evaluations for optimization of treatment methods.

CONCLUSION

This study presents a novel method for refining anatomical localization in the treatment of plantar fasciitis and Baxter neuropathy. The findings revealed that the distances to the inferior and posterior surfaces of the heel were affected by factors such as gender and shoe size. The significant differences in these distances between men and women emphasize the importance of individualized planning in treatment applications. This three-dimensional approach may improve the accuracy of application by optimizing treatment entry points and contribute to patient safety by reducing the risk of complications. Future studies with larger, prospective cohorts will further confirm these findings and facilitate the development of standardized, evidence-based guidelines for heel interventions in plantar fasciitis and Baxter neuropathy.

Authors's Contributions: Idea/Concept: M.O.Y., R.E.D.; Design: M.O.Y., R.E.D.; Data Collection and/or Processing: M.O.Y., R.E.D., M.A., Z.O.K.; Analysis and/or Interpretation: S.S.; Literature Review: M.A., Z.O.K.; Writing the Article: All authors; Critical Review: All authors.

REFERENCES

1. Rhim HC, Kwon J, Park J, Borg-Stein J, Tenforde AS. A systematic review of systematic reviews on the epidemiology, evaluation, and treatment of plantar fasciitis. *Life*. 2021; 11(11): 1287.
2. Agyekum EK, Ma K. Heel pain: A systematic review. *Chin J Traumatol*. 2015; 18(3): 164-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2015.03.002>
3. DeMaio M, Paine R, Mangine RE, Drez D. Plantar fasciitis. *Orthopedics*. 1993; 16(10): 1153-63. <https://doi.org/10.3928/0147-7447-19931001-13>.
4. Karhade AV, Kwon JY. Trends in foot and ankle studies published in high-impact general medical journals: a systematic review. *J Foot Ankle Surg*. 2019; 58(3): 540-4. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.09.005>.
5. Kwong PK, Kay D, Voner RT, White MW. Plantar fasciitis. Mechanics and pathomechanics of treatment. *Clin Sports Med*. 1988; 7(1): 119-26.
6. Brown C. A review of subcalcaneal heel pain and plantar fasciitis. *Aust Fam Physician*. 1996; 25(6): 875-81; 884-5.
7. Fei X, Lang L, Lingjiao H, Wei C, Zhou X. Platelet-rich plasma has better mid-term clinical results than traditional steroid injection for plantar fasciitis: a

- systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021; 107(6): 103007.
8. Baxter DE, Pfeffer GB. Treatment of chronic heel pain by surgical release of the first branch of the lateral plantar nerve. *Clin Orthop Relat Res.* 1992; 279: 229-36.
 9. Presley JC, Maida E, Pawlina W, Murthy N, Ryssman DB, Smith J. Sonographic visualization of the first branch of the lateral plantar nerve (Baxter nerve): technique and validation using perineural injections in a cadaveric model. *J Ultrasound Med.* 2013; 32(9): 1643-52. <https://doi.org/10.7863/ultra.32.9.1643>.
 10. Baxter DE. Release of the nerve to the abductor digiti minimi. Kitaoka HB, editor. *Master techniques in orthopaedic surgery of the foot and ankle.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 359.
 11. Alshami AM, Souvlis T, Coppieters MW. A review of plantar heel pain of neural origin: differential diagnosis and management. *Man Ther.* 2008; 13(2): 103-11.
 12. Louisia S, Masquelet AC. The medial and inferior calcaneal nerves: an anatomic study. *Surg Radiol Anat.* 1999; 21(3): 169-73.
 13. Armağan C, Karaduman ZO, Arıcan M, Turhan Y, Kaban İ, Uludağ V. Innovative approaches in the treatment of chronic plantar fasciitis: comparison of pulsed radiofrequency ablation and surgical intervention. *Int Orthop.* 2024; 48(12): 2719-26. <https://doi.org/10.1007/s00264-024-06261-x>.
 14. Arslan A, Koca TT, Utkan A, Sevimli R, Akel I. Treatment of chronic plantar heel pain with radiofrequency neural ablation of the first branch of the lateral plantar nerve and medial calcaneal nerve branches. *J Foot Ankle Surg.* 2016; 55(4): 767-71.
 15. Wu YT, Chang CY, Chou YC, Yeh CC, Li TY, Chu HY, et al. Ultrasound-guided pulsed radiofrequency stimulation of posterior tibial nerve: a potential novel intervention for recalcitrant plantar fasciitis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017; 98(5): 964-70.
 16. Ball EM, McKeeman HM, Patterson C, Burns J, Yau WH, Moore OA, et al. Steroid injection for inferior heel pain: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(6): 996-1002.
 17. Tallia AF, Cardone DA. Diagnostic and therapeutic injection of the ankle and foot. *Am Fam Physician.* 2003; 68(7): 1356-63.
 18. Sun M-Y, Jeon A, Seo CM, Kim YG, Wu Y-N, Kim DW, et al. The injection site in the tarsal tunnel to minimize neurovascular injury for heel pain: an anatomical study. *Surg Radiol Anat.* 2020; 42(6): 681-4. <https://doi.org/10.1007/s00276-019-02411-8>.
 19. Li Z, Xia C, Yu A, Qi B. Ultrasound-versus palpation-guided injection of corticosteroid for plantar fasciitis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(3): e92671.
 20. Khosla S, Thiele R, Baumhauer JF. Ultrasound Guidance for Intra-articular Injections of the Foot and Ankle. *Foot Ankle Int.* 2009; 30(9): 886-90. <https://doi.org/10.3113/FAI.2009.0886>.
 21. Kanesen K, Jaafar MS, Alias A, Kam ML, Yahaya MYB. A multi-centered retrospective study on the efficacy of pulsed radiofrequency nerve ablation in the treatment of recalcitrant plantar fasciitis: A mid-term outcome. *Cureus.* 2024; 16(6):e 32041.
 22. Heimkes B, Posel P, Stotz S, Wolf K. The proximal and distal tarsal tunnel syndromes: An anatomical study. *Int Orthop.* 1987; 11(3): 193-6. <https://doi.org/10.1007/BF00271447>.
 23. Chundru U, Liebeskind A, Seidelmann F, Fogel J, Franklin P, Beltran J. Plantar fasciitis and calcaneal spur formation are associated with abductor digiti minimi atrophy on MRI of the foot. *Skeletal Radiol.* 2008; 37(6): 505-10. <https://doi.org/10.1007/s00256-008-0455-2>.
 24. Choudhary S, Sathe A, Kumar DV. Baxter's nerve entrapment: the missing nerve. *Arch Med Health Sci.* 2024; 12(2): 284-5.
 25. Moroni S, Zwierzina M, Starke V, Moriggl B, Montesi F, Korschake M. Clinical-anatomic mapping of the tarsal tunnel with regard to Baxter's neuropathy in recalcitrant heel pain syndrome: part I. *Surg Radiol Anat.* 2019; 41(1): 29-41. <https://doi.org/10.1007/s00276-018-2124-z>.
 26. Choi J, Lee HJ, Nam YS, Shin MY, Kim SH, Kim JH, et al. Optimizing injection accuracy for Baxter's nerve entrapment: an ultrasonography-guided approach based on anatomical surface landmarks. *Ann Med.* 2025; 57(5): 2450525. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2450525>.
 27. Ruiz-Riquelme P, Poggio-Cano D, Sala-Blanch X, Cuéllar Bernal D, Baduell A, Garcia-Elvira R, et al. Ultrasound evaluation of a new surface reference line to describe sural nerve location and safe zones to consider in posterior leg approaches. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023; 31(6): 2216-25. <https://doi.org/10.1007/s00167-022-07294-8>.
 28. Langenberg LC, Poublon AR, Hofman L, Kleinrensink GJ, Eygendaal D. Computer-assisted surgical anatomical mapping of the antebrachial cutaneous nerves: an anatomical study with a proposition for alternative, cutaneous nerve-sparing anterior elbow incisions. *JBJS.* 2023; 8(1): e22
 29. Upadhyaya V, Choudur HN. Imaging in peripheral neuropathy: ultrasound and MRI. *Indian J Musculoskelet Radiol.* 2021; 3(1): 14-23.
 30. Nischal N, Gupta S, Lal K, Singh JP. Performance evaluation of high-resolution ultrasound versus magnetic resonance imaging in diagnosing peripheral nerve pathologies. *Indian J Radiol Imaging.* 2021; 31(1): 43-8. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729130>.
 31. Kim I, Nam KE, Kang M, Ahn MY, Lee JI, Nam YS. Novel, user-friendly landmarks for localizing Baxter's nerve: A cadaveric study. *Clin Anat.* 2021; 34(7): 1022-7. <https://doi.org/10.1002/ca.23707>.

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Antifungal Duyarlılıklarının Disk Difüzyon Yöntemiyle Araştırılması*

Hatice ERDEM¹, Emel AKBAŞ², Nida AKAR³, Şükrü ÖKSÜZ²

ÖZ

Amaç: Son yıllarda *Candida* türlerine bağlı infeksiyonların sıklığının giderek artması ve ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşması, dirençli *Candida* suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in vitro antifungal duyarlılık testlerine gereksinim artmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, Düzce Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşları tiplendirilerek antifungal ajanlara karşı duyarlılıkları araştırıldı. Kökenlerin tanımlanması konvansiyonel ve otomatize yöntemler kullanılarak yapıldı. Suşların antifungal duyarlılıkları Kirby-bauer disk difüzyon yöntemi ile yapıldı. Zon çaplarının yorumlanması, vorikonazol ve flukonazol için CLSI M44-S3 dokümanına göre, posakonazol, kaspofungin ve itraconazol için ise NeoSensitabs tabletlerinin üretici firması olan Rosco Diagnostica'nın önerilerine göre yapılmıştır. Amfoterisin B ve flusitozin için ise kabul edilmiş sınır değerler literatürde saptanamamıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 156 *Candida* suşunun 89'u (%57,1) *C. albicans*, 48'i (%30,8) *C. glabrata*, 11'i (%7,1) *C. tropicalis*, 2'si (%1,5) *C. lusitaniae*, 2'si (%1,3) *C. kefyr*, 2'si (%1,3) *C. parapsilosis* ve 2'si (%1,3) *C. guilliermondii* olarak saptanmıştır. Suşların antifungal duyarlılıkları incelendiğinde en fazla direnç saptanan antifungal itraconazol (%64,1); en fazla duyarlılık saptanan antifungaller sırasıyla kaspofungin (%98,7), vorikonazol (%94,2), flukonazol (%85,3) en fazla doza bağlı duyarlılık saptanan antifungaller ise sırasıyla itraconazol (%34,6) ve posakonazol (%11,5) olarak saptanmıştır. Amfoterisin B ve flusitozin için belirlenen ortalama zon çapları sırasıyla 15,29 (±3) ve 17,06 (±9,8) olarak ölçülmüştür.

Sonuç: Sonuç olarak, *Candida* türlerinin uygun tedavisi için etkenlerin tür tanımlaması ve izole edilen kökenlerin antifungal duyarlılık testlerinin yapılması ampirik antifungal tedavi politikalarına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Antifungal duyarlılık; *Candida*; disk difüzyon.

Investigation of Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Isolated from Various Clinical Samples with Disc Diffusion Method

ABSTRACT

Aim: Increasing frequency of infections due to *Candida* species in recent years and widespread use of empirical antifungal cause the development of resistant *Candida* strains and increased resistance rates. Therefore, the need for in vitro antifungal susceptibility tests is increasing in selecting appropriate and effective antifungal treatments.

Material and Methods: In this study, *Candida* strains isolated from various clinical specimens from Düzce University Clinical Microbiology Laboratory were typed and their susceptibility to antifungal agents were investigated. Identification of origins were made using conventional and automatic methods. Antifungal susceptibilities of strains were determined by disc diffusion method. The interpretation of zone diameters was performed according to the CLSI M44-S3 document for voriconazole and fluconazole, and according to the recommendations of Rosco Diagnostica, the manufacturer of NeoSensitabs tablets, for posaconazole, caspofungin, and itraconazole. No threshold values have been established for amphotericinB and flucytosine.

Results: According to this study 156 *Candida* strains were found as 89 (57.1%) *C. albicans*, 48 (30.8%) *C. glabrata*, 11 (7.1%) *C. tropicalis*, 2 (1.5%) *C. lusitaniae*, 2 (1.3%) *C. kefyr*, 2 (1.3%) *C. parapsilosis* and 2 (1.3%) *C. guilliermondii*.

1 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama Araştırma Hastanesi, Düzce, Türkiye

2 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

3 Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Emel AKBAŞ, e-mail: emel.kalkan@live.com

Geliş Tarihi / Received: 21.07.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 01.09.2025

*Bu çalışma 2015.04.01.353 numarası ile Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi birimi tarafından desteklenmiştir.



When the antifungal susceptibilities of strains were examined, antifungals with the highest resistance were detected as itraconazole (64.1%); the antifungals with the highest susceptibilities were as caspofungin (98.7%), voriconazole (94.2%), fluconazole (85.3%) and the highest dose dependent susceptibilities were determined as itraconazole (34.6%) and posaconazole (11.5%) respectively. The mean zone diameters for amphotericin B and flucytosine were measured as 15.29 ($\pm$ 3), 17.06 ($\pm$ 9.8) respectively.

Conclusion: Identification of agents for proper treatment of *Candida* species and testing of antifungal susceptibility tests of isolated strains will contribute to empirical antifungal treatment policies.

Keywords: Antifungal susceptibility; *Candida*; disc diffusion.

GİRİŞ

Mantar enfeksiyonları dünya üzerinde bir milyardan fazla insanı etkilenmekte ve her yıl yaklaşık 1,5 milyon ölüme neden olmaktadır. Etkili teşhis ve tedavilerin eksikliği ile birlikte artan antifungal direnç, mantar enfeksiyonu sorununu daha da kötüleştirmektedir. Mantar enfeksiyonları için risk altındaki hastalar arasında kanser, diyabet, HIV hastaları ve antibiyotik, steroid, kemoterapi ve santral venöz kateter kullananlar bulunmaktadır. *Candida* cinsi, özellikle *Candida albicans* ile *Candida auris*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* gibi *albicans* dışı türler, ciddi hastane kaynaklı enfeksiyonların başlıca nedenidir ve bu türler Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında yüksek öncelikli hedeflerdir (1).

Candida'lar genellikle cilt, solunum, gastrointestinal ve genitoüriner yollar dahil olmak üzere çeşitli vücut bölgelerinde kommensal bir organizma olarak bulunmaktadır (2). Normal floranın bir parçasını oluşturmalarına rağmen *Candida* türleri, yüzeyel kandidiyazisten bağışıklık sistemi baskılanmış konaklarda yaşamı tehdit eden invazif kandidiyazis enfeksiyonlara kadar değişen yelpazede hastalıklara neden olmaktadır (3). *C. albicans* hem yüzeyel hem de yaygın enfeksiyonlarda yer alan baskın tür olmasına rağmen, son yıllarda *albicans* dışı *Candida* türlerinin neden olduğu enfeksiyon sayısında önemli bir artış olmuştur (4). İnvaziv mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığındaki artış, geniş spektrumlu antibiyotiklerin, hormonların, immünosüpresanların, kemoterapinin ve santral venöz kateterlerin yaygın kullanımına bağlanmaktadır (5). Klinik olarak, azol, ekinokandin ve polienler gibi farklı antifungal ajan sınıfları *Candida* enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Ancak, bu antifungal ilaçlara karşı direncin ortaya çıkması giderek artan bir küresel endişe kaynağıdır. Bu nedenle, antifungal duyarlılık testi, direnci tespit etmek ve altta yatan direnç mekanizmalarını anlamak için giderek daha önemli hale gelmektedir (6). Antifungal duyarlılık testleri arasında çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Ancak sadece sıvı mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemi referans yöntemler arasındadır (7). Sıvı mikrodilüsyon yöntemi yoğun iş gücü gerektirmesi, maliyetinin yüksek olması ve yorumlama için deneyimli uzman ihtiyacı nedeniyle rutin laboratuvarlarda uygulaması zordur. Disk difüzyon yöntemi ise ucuzdur ve

uygulanması kolaydır. Bu nedenle rutin laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Son yıllarda *Candida* türlerinde, özellikle *albicans* dışı *Candida* 'larda antifungal ajanlara karşı direnç artışları görülmektedir. Bu nedenle antifungal duyarlılık testleri *Candida* enfeksiyonlarının yönetiminde oldukça önemli bir yere sahiptir (8).

Bu çalışmada, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Candida* 'ların tür düzeyinde dağılımının belirlenmesi ve tanımlanan *Candida* 'ların çeşitli antifungal ajanlara karşı in vitro duyarlılıklarının Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanması amaçlanmıştır. Böylece hem hastanemizde uygulanacak antifungal tedavilere hem de epidemiyolojik çalışmalara katkıda bulunulması düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen 2015.04.01.353 protokol numaralı projedir. Çalışmanın etik kurul onayı 2014/119 karar no ile 17.02.2015 tarihli kararında alınmıştır.

Suşların seçimi, izolasyonu ve saklanması

Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Ocak 2016 ile 30 Nisan 2016 tarihleri arasında çeşitli poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'den gönderilen klinik örneklerden izole edilen 156 *Candida* suşu çalışmaya alınmıştır. Aynı hastanın farklı zamanlarda gönderilen aynı örneğinden elde edilen aynı tür suşların yalnızca bir tanesi çalışmaya dahil edilmiştir.

İnceleme amacıyla laboratuvarımıza gönderilen örnekler, Sabourad dekstroza agar (SDA) (BD Difco, Fransa), besiyerine ekildikten sonra, 37 °C'lik etüvde 24-48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda izole edilen maya kolonileri makroskopik morfolojileri, germ tüp testi, mısır unu-tween 80 agarda (HiMedia, Mumbai, India) görünüşleri ile otomatik (Vitek 2 -bioMerieux, France) ve manuel biyokimyasal yöntemlerle tanımlanmıştır. Bu şekilde tanımlanan *Candida* kökenleri Brain-Heart Infusion Broth (BHIB) (HiMedia, Mumbai, India) besiyerine inoküle edilip 37 °C'lik etüvde 24-48 saat inkübe edilmiş, inkübasyon sonucu üreyen mikroorganizmalar -20 °C'de saklanmıştır. Saklanan suşların çalışma yapılmadan önce oda ısısında çözülmesi sağlanmış, daha sonra SDA'ya pasajlanarak elde edilen taze koloniler işleme alınmıştır (9). Çalışmada kontrol suşu olarak *C. parapsilosis* ATCC 22019 kullanılmıştır.

Antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi

Araştırmamızda izole edilen kökenlerin antifungal duyarlılık test sonuçları yorumlanırken vorikonazol (1 µg) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) ve flukonazol (25 µg) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) için CLSI M44-S3 dokümanında belirtilen kriterler baz alınmıştır (7). Posakonazol (5 µg) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye), kaspofungin (5 µg) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) ve itraconazol (10 µg) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) için ise NeoSensitabs tabletlerinin üretici firmasının (Rosco Diagnostica, Danimarka) önerileri dikkate alınmıştır (10). Çalışmamızda kullanılan antifungaller için sınır değerler tablo 1'de gösterilmiştir. Amfoterisin B (100 U) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) ve flusitozin (1 µg) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye) için ise kabul edilmiş sınır

değerler literatürde saptanamadığından bu iki antifungal için sadece ölçülen zon çapları verilmiştir.

Tablo 1. Antifungal zon çapı değerlendirme kriterleri

Antifungal	Duyarlı	DBD*	Dirençli
Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)			
Flukonazol	≥ 19	18-15	≤ 14
Vorikonazol	≥17	16-14	≤ 13
Rosco Diagnostica (RD)			
Posakonazol	≥17	16-14	≤ 13
İtrakonazol	≥23	22-14	≤ 13
Kaspo fungin	≥16	15-13	≤ 12

*DBD: Doza bağlı duyarlı

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda hastaların yaşları ile amfoterisin-B ve flusitozin disklerinin oluşturduğu zon çaplarının tanımlayıcı değerleri, ortalama, minimum, maksimum ve standart sapma olarak hesaplanmıştır. *Candida* türlerinin gönderildiği birimlere, izole edildiği bölgelere göre dağılımı ve antifungal duyarlılık oranları sayı ve % frekanslarla gösterildi. Hesaplamalarda statistical Package for the Social Sciences (ver. 18) programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmamıza çeşitli klinik örneklerden izole edilen 156 *Candida* suşu alınmıştır. Örnek alınan hastaların yaş ortalaması 57,6 (±22,9) olup 52'si (% 33,3) erkek, 104'ü (% 66,7) kadın olarak tespit edilmiştir. Örnek türüne göre dağılım incelendiğinde en sık örneğin idrar (% 38,5) olduğu görülmüştür. Suşların örnek türüne göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. *Candida* türlerinin izole edildiği örnek türüne göre dağılımı

Örnek türü	Sayı	%
İdrar	60	38,5
DTA	32	20,5
Vajen-serviks sürüntüsü	30	19,2
Balgam	19	12,2
Yara sürüntüsü	4	2,6
BAL	4	2,6
Kan	3	1,9
Vulva sürüntüsü	2	1,3
Katater	1	0,6
Apse materyali	1	0,6

DTA: Derin trakeal aspirat, BAL: Bronkoalveoler lavaj

En sık izole edilen *Candida* türü *C. albicans* olarak saptanmıştır. İzolatlar gönderildiği birimlere göre değerlendirildiğinde *C. albicans* (% 39,3)'ün servislerden, *C. glabrata* (% 45,8) ve *C. kefyr* (% 100)'ün polikliniklerden; *C. tropicalis* (% 54,5), *C. lusitaniae* (% 100) ve *C. parapsilosis* (% 100)'ün ise daha çok yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerde saptandığı

gözlenmiştir. Suşların örneğin gönderildiği birime göre dağılımı tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. İzole edilen *Candida* türlerinin gönderildiği birime göre dağılımı (n/%)

<i>Candida</i> türleri	Poli-klinik	Servis	YBÜ	Toplam
<i>C. albicans</i>	23 (25,8)	35 (39,3)	31 (34,7)	89 (100)
<i>C. glabrata</i>	22 (45,8)	14 (29,2)	12 (25)	48 (100)
<i>C. tropicalis</i>	4 (36,4)	1 (9,1)	6 (54,5)	11 (100)
<i>C. lusitaniae</i>	-	-	2 (100)	2 (100)
<i>C. parapsilosis</i>	-	-	2 (100)	2 (100)
<i>C. kefyr</i>	2 (100)	-	-	2 (100)
<i>C. guilliermondii</i>	1 (50)	-	1 (50)	2 (100)
Toplam	52 (33,3)	50 (32,1)	54 (34,6)	156 (100)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Çalışmamızdaki flusitozin ve amfoterisin B için kabul edilmiş sınır değerler bulunmamaktadır. Bu nedenle ortalama zon çapları hesaplanmış ve flusitozin için ortalama zon çapı 17,06 (±9,8) mm, amfoterisin B için 15,29 (±3) mm olarak belirlenmiştir. Flusitozin ve amfoterisin B'nin *Candida* türlerine göre oluşturduğu ortalama zon çapları tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. *Candida* türlerinin amfoterisin B ve flusitozin için oluşturduğu ortalama zon çapları (mm) (±SD)

<i>Candida</i> Türü	Amfoterisin-B	Flusitozin
<i>C. albicans</i>	15,99 (±2,67)	12,03 (±8,98)
<i>C. glabrata</i>	14,65 (±3,23)	6,79 (±10,04)
<i>C. tropicalis</i>	14,18 (±3,03)	11,73 (±11,64)
<i>C. lusitaniae</i>	12,00 (±2,83)	6,00 (±5,66)
<i>C. parapsilosis</i>	15,00 (±4,24)	11,50 (±14,14)
<i>C. kefyr</i>	12,00 (±2,83)	12,00 (±21,21)
<i>C. guilliermondii</i>	13,00 (±0,00)	14,50 (±0,71)

Tüm izolatlarda amfoterisin B ve flusitozin dışındaki diğer antifungallere karşı en fazla duyarlılık sırasıyla kaspo fungin (% 98,7), vorikonazol (% 94,2), flukonazole (% 85,3); doza bağlı duyarlılık sırasıyla itrakonazol (% 34,6)'e posakonazole (% 11,5); en fazla direnç ise itrakonazole (% 64,1) karşı saptanmıştır. Kaspo fungin için doza bağlı duyarlı köken izole edilmemiştir. Kullanılan antifungal ajanlara karşı suşların duyarlılık durumu tablo 5'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Candida'lar nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında altıncı, hematojen infeksiyon etkenleri arasında ise dördüncü sırada yer almaktadır. Tür düzeyinde ise ilk sırayı *C. albicans* almakla birlikte non-albicans türlerle karşılaşma oranı giderek artmaktadır. Bu nedenle türlerin identifikasyonu ve direnç profillerinin belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır (11,12).

Tablo 5. İzole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları (%)

Antifungal		<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.lusitaniae</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.kefyr</i>	<i>C.guilliermondii</i>
Flukonazol	Dirençli	3,4	8,3	18,2	0	0	50,0	0
	DBD	2,2	20,8	9,1	0	0	0	0
	Duyarlı	94,4	70,8	72,7	100,0	100,0	50,0	100,0
Vorikonazol	Dirençli	3,4	6,3	9,1	0	0	0	0
	DBD	1,1	2,1	0	0	0	0	0
	Duyarlı	95,5	91,7	90,9	100,0	100,0	100,0	100,0
Posakonazol	Dirençli	4,5	8,3	9,1	0	0	0	0
	DBD	2,2	31,3	0	50,0	0	0	0
	Duyarlı	93,3	60,4	90,9	50,0	100,0	100,0	100,0
İtrakonazol	Dirençli	58,4	72,9	72,7	100,0	50,0	50,0	50,0
	DBD	41,6	22,9	27,3	0	50,0	50,0	50,0
	Duyarlı	0	4,2	0	0	0	0	0
Kasprofungin	Dirençli	0	4,2	0	0	0	0	50,0
	DBD	-	-	-	-	-	-	-
	Duyarlı	100,0	95,8	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0

DBD: Doza bağlı duyarlı

Chen ve ark.'larının (13) 2016-2023 yılları arasında yaptığı çalışmada, *Candida* enfeksiyonları arasında *Candida albicans* enfeksiyonların %33,7'inden, *albicans* dışı *Candida* enfeksiyonları ise enfeksiyonların %66,3'ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Aynı çalışmada *albicans* dışı *Candida* enfeksiyonları sırasıyla *C. parapsilosis* (%31,5), *C. glabrata* (%18,4) ve *C. tropicalis* (%13) olduğu belirtilmiştir. Zhang ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada izole edilen 180 *Candida* suşu arasında, *C. parapsilosis* baskın tür olarak tespit edilmiştir (69/180, %38,3). Aynı çalışmada bunu *C. albicans* (64/180, %35,6), *C. glabrata* (25/180, %13,9), *C. tropicalis* (18/180, %10), *C. krusei* (2/180, %1,1) ve *C. famata* (2/180, %1,1) izlediği rapor edilmiştir. Bayram ve arkadaşları (15) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *Candida* türlerini sıklık sırasına göre *C. albicans* (% 50), *C. parapsilosis* (% 24), *C. kefyr* (% 11), *C. glabrata* (% 6), *C. tropicalis* (% 6) ve *C. guilliermondii* (% 2) olarak bildirmiştir. Sav ve arkadaşları (16) klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerini değerlendirdikleri çalışmalarında 848 örneğin % 75,6'sını *C. albicans*, % 12,8'ini *C. glabrata*, % 3,6'sını *C. parapsilosis*, % 2,9'unu *C. krusei*, % 2,9'unu *C. kefyr*, % 1,7'sini *C. tropicalis* ve diğer türler olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise izole edilen *Candida* kökenleri sıklık sırasına göre *C. albicans* (% 57,1), *C. glabrata* (% 30,8), *C. tropicalis* (% 7,1), *C. lusitaniae* (% 1,5), *C. kefyr* (% 1,3), *C. parapsilosis* (% 1,3), *C. guilliermondii* (% 1,3) olarak saptanmıştır. Araştırmamızda diğer çalışmalarla benzer şekilde *C. albicans* en çok izole edilen tür olarak ilk sıradadır. Çalışmamızla diğer çalışmalar arasında *albicans* dışı *Candida* türlerinin sıklıkları arasında var olan farkın; hastanelerin büyüklüğü, hizmet verdiği hasta

grubu, antifungalleri kullanım politikaları, örneklerin izole edildiği yer ve hastaların tedavi gördüğü klinik ya da servise bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda *albicans* dışı *Candida* enfeksiyonlarında artan antifungal ilaç direnci dikkat çekmektedir. Flukonazol direnci olasılığının artması nedeniyle, ekinokandinler *C. glabrata*'da karşı birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Endişe verici bir şekilde, *C. glabrata*, ekinokandinlere karşı ölçülebilir direncin tespit edildiği ilk *Candida* türü olarak karşımıza çıkmıştır (17). Başlangıçta flukonazole tamamen duyarlı olarak kabul edilmelerine rağmen, flukonazole dirençli *C. parapsilosis*'in ortaya çıkışı giderek artan sayıda ülkede bildirilmiştir. Flukonazole dirençli suşlar, invaziv hastalığı olan hastaların yüksek ölüm oranı da dahil olmak üzere birçok nedenden dolayı endişe yaratmaktadır (18).

Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde uygun ve etkili tedavinin planlanmasında in-vitro antifungal duyarlılık testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda CLSI ve EUCAST sıvı mikrodilüsyon yöntemini referans yöntem olarak önermektedir (19). Yapılan birçok çalışmada ise uygulanabilirlik açısından kolay ve maliyet olarak ucuz olan disk difüzyon yöntemiyle antifungal maddelere karşı duyarlılık sınır değerleri araştırılmaktadır (20-22). Altuncu ve arkadaşları (23) yenidoğanlardan izole edilen *Candida* kökenlerinde direncin türlere göre dağılımını, *C. albicans* için % 2,8, *albicans* dışı *Candida* türleri için ise % 11 olarak saptanmıştır.

Yiğit ve arkadaşları (24) kan kültürlerinden izole ettikleri *Candida* türlerinde disk difüzyon yöntemi ile flukonazole duyarlı, doza bağlı duyarlı ve dirençli izolat oranını sırasıyla % 82,2, % 12,2 ve %5,5 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada bütün izolatlar amfoterisin B ve

vorikonazole duyarlı olarak bulunmuştur. Kubiak ve arkadaşları (25) 2006 ile 2012 yılları arasında 302 kandidemili hastada yaptıkları çalışmada disk difüzyon yöntemiyle flukonazole duyarlılık durumunu *C.albicans* için % 98,5, *C. parapsilosis* için % 97,4, *C. glabrata* için % 94,1, *C. tropicalis* için % 95,5, *C. guilliermondii* için % 60 olarak tespit etmişlerdir. Azevedo ve arkadaşları (26) Brezilya'da 1999-2003 yılları arasında disk difüzyon yöntemiyle flukonazole duyarlılık oranlarını, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. rugosa* için sırasıyla % 98, % 98,3, % 92,2, % 89,7, 97,2, % 32,1 ve % 34,9 olarak saptamışlardır. Chen ve ark.'ları (13) yaptıkları çalışmada *Candida* türlerinin antimikrobiyal duyarlılık profilinde, tüm suşların amfoterisin B'ye duyarlı olduğunu göstermiştir. *C. albicans* flukonazol, itraconazol ve vorikonazole sırasıyla %90,32, %80,65 ve %74,19 oranında duyarlılık göstermiştir. *Candida glabrata*'nın itraconazole duyarlılığı %100 olduğunu, *C. tropicalis* için flukonazol, itraconazol için %58,33 ve vorikonazole için %33,33 duyarlılık oranıyla azol ajanlarına karşı dirençli olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tüm *Candida* suşlarında flukonazole % 6,4, vorikonazole % 4,5, posakonazole % 5,8, itraconazole % 64,1, kaspofungine ise % 1,3 oranında direnç saptanmıştır. Tür düzeyinde *C. glabrata*'nın en fazla direnç gösteren izolat olduğu tespit edilmiştir. Bunu *C. tropicalis* ve *C. albicans* değişken olarak izlemiştir. İzole ettiğimiz *C. lusitanae*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* sayısının az olarak saptanması ve direnç oranlarındaki yüksekliğin, çok sayıda suş içeren kökenlerle yapılacak yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşündürmüştür. Çalışmamızda tüm izolatlara karşı en yüksek direnç itraconazolde saptanmıştır. İtraconazol direncindeki yükseklik, yoğun bakım hasta sayılarının fazla olmasına bağlı olarak antifungal duyarlılık sonuçlarının beklenmeden ampirik olarak antifungal tedavi uygulanmış olabileceğini düşündürmüştür.

Araştırmamızda kullandığımız antifungallerden flusitozin ve amfoterisin B'nin disk difüzyon yöntemi için bildirilmiş sınır değerleri bulunmamaktadır. Çalışmamızda ortalama zon çapı flusitozin için 17,06 ($\pm 9,8$) mm, amfoterisin B için 15,29 (± 3) mm olarak saptanmıştır. Tür düzeyinde ise ortalama zon çapları amfoterisin B için *C. albicans*'ta 15 ($\pm 2,7$) mm, *C. glabrata*'da 14,7 ($\pm 3,2$) mm, *C. tropicalis*'te 14,2 (± 3) mm olarak ölçülmüştür. Aynı değerler flusitozin için sırasıyla 12 ($\pm 8,9$), 6,7 (± 10), 11,7 ($\pm 11,6$) mm olarak ölçülmüştür. Pathak ve arkadaşlarının (27) yaptıkları çalışmada amfoterisin B'nin *C. albicans*'ta 13,7 ($\pm 3,5$) mm, *C. glabrata*'da 14,9 ($\pm 1,4$) mm, *C. tropicalis*'te 11,6 ($\pm 4,3$) mm ortalama zon çapı oluşturduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda flusitozin için direnç durumu belirtilememiş, ortalama zon çapları saptanmış, aynı şekilde farklı çalışmalar bulunamadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Ölçülen zon çaplarının ileride yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, başta *Candida* türleri ile oluşan infeksiyonların tedavisi için etkenlerin tür tanımlamasının yapılmasının önemi bir kez daha teyit edilmiştir. Ayrıca yoğun bakım hasta sayılarının artması, antifungal tedavi

protokollerindeki farklı uygulamalar gibi çeşitli nedenlerle *Candida* türlerinde antifungal duyarlılık oranlarında da değişiklikler oluşmaktadır. Etkin bir tedavi için özellikle non-albicans *Candida* izolatlarında antifungal duyarlılık testlerinin araştırılması, bu yapılamıyorsa tedavi planlamasında bölgesel duyarlılıkların dikkate alınması gerekmektedir. Yine çalışmamızda literatürde sınır değerlerini saptayamadığımız amfoterisin B ve flusitozin için farklı *Candida* kökenlerine karşı ortalama zon çapları saptanmış olup, bu durumun ileride yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda yalnızca disk difüzyon yöntemi kullanılmış olmasından dolayı sonuçlar sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle karşılaştırılamamıştır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: Ş.Ö.; Tasarım: Ş.Ö., H.E.; Veri Toplama ve/veya İşleme: H.E., E.A.; Analiz ve/veya Yorum: Ş.Ö., H.E., E.K. N.A.; Literatür Taraması: H.E., Ş.Ö.; Makale Yazımı: Ş.Ö., H.E., E.A.; Eleştirel İnceleme: N.A., Ş.Ö., E.A.

KAYNAKLAR

1. Siddiqui R, Mendiratta DK, Siddiqui AF, Rukadikar A. A study of the association between virulence factors and antifungal susceptibility profile of *Candida* species recovered from cases of vulvovaginal candidiasis. J Family Med Prim Care. 2023;12(1):152-9.
2. R AN, Rafiq NB. Candidiasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 02]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560624/>.
3. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the Genitourinary Tract. Clin Microbiol Rev. 2010;23(2):253-73.
4. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. J Antimicrob Chemother. 2018;73:4-13.
5. El-Kholy MA, Helaly GF, El Ghazzawi EF, El-Sawaf G, Shawky SM. Virulence factors and antifungal susceptibility profile of *C. tropicalis* isolated from various clinical specimens in Alexandria, Egypt. J Fungi. 2021;7(5):351.
6. Makled AF, Ali SAM, Labeeb AZ, Salman SS, Shebl DZM, Hegazy SG, et al. Characterization of *Candida* species isolated from clinical specimens: insights into virulence traits, antifungal resistance and molecular profiles. BMC Microbiol. 2024;24(1):388.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts. Approved guideline-second edition, 2nd ed. CLSI document M44-A2. Wayne (PA): CLSI; 2009.
8. Jayachandran AL, Katragadda R, Ravinder T, Vajravelu L, Manorajan L, Hemalatha S, et al. Antifungal susceptibility pattern among *Candida* species: an evaluation of disc diffusion and micro broth dilution method. J Microbiol Infect Dis. 2018;08(03):97-101.
9. Larone DH. Yeasts and yeast like organisms. In: Larone DH. editor. Medically important fungi: a guide to identification. 5th ed. Washington (DC): ASM Press; 2011. p. 117-54.

10. Espinel-Ingroff A, Canton E. Comparison of Neo-Sensitabs tablet diffusion assay with CLSI broth microdilution M38-A and disk diffusion methods for testing susceptibility of filamentous fungi with amphotericin B, caspofungin, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *J Clin Microbiol.* 2008;46(5):1793-803.
11. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis.* 2000;181(1):309-16.
12. Ener B. İn vitro antifungal duyarlılık testleri: standardizasyon ve klinik önemi. *Mikrobiyol Bül.* 1996;30:419-25.
13. Chen X, Shen M, Feng Q, Yang G, Tian R, Yao S, et al. Epidemiological characteristics, antifungal susceptibility, and mortality factors of candidemia in adults at a tertiary teaching hospital in Zunyi, China (2016-2023). *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):726.
14. Zhang W, Song X, Wu H, Zheng R. Epidemiology, risk factors and outcomes of *Candida albicans* vs. non-*albicans* candidaemia in adult patients in Northeast China. *Epidemiol Infect.* 2019;25:147:e277.
15. Bayram Y, Gültepe B, Özlük S, Güdücüoğlu H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Van Tıp Dergisi.* 2012;19(4):177-81.
16. Sav H, Demir G, Atalay MA, Koç AN. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2013;70(4):175-80.
17. Pham CD, Iqbal N, Bolden CB, Kuykendall RJ, Harrison LH, Farley MM, et al. Role of FKS Mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4690-6.
18. Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M, et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe.* 2023;4(6):e470-80.
19. Özkaya E, Çalışkan A, Kirişçi Ö, Tüme S. Son üç yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2016;46(2):63-8.
20. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Boyken LB, Tendolkar S, Kroeger J, et al. Evaluation of Etest and disk diffusion methods compared with broth microdilution antifungal susceptibility testing of clinical isolates of *Candida* spp. against posaconazole. *J Clin Microbiol.* 2007;45(6):1974-7.
21. Jaruvongvanich V, Worasilchai N, Kongnatthasate K, Jaruvongvanich S, Damkerngsuntorn W, Atikarnbodee D, et al. Correlation between broth microdilution, E-test and disk diffusion methods for testing antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from Thai blood samples. *Asian Biomed.* 2016;10(1):75-80.
22. Giri S, Kindo AJ. Evaluation of antifungal susceptibility testing in *Candida* isolates by Candifast and disk-diffusion method. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57(4):595-7.
23. Altuncu E, Bilgen H, Çerikcioğlu N, İlki A, Ülger N, Bakır M, et al. Neonatal *Candida* infeksiyonları ve etkenlerinin antifungal duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44:593-603.
24. Yigit N, Aktaş E. Activities of amphotericin B, fluconazole and voriconazole against *Candida* bloodstream isolates determined by broth microdilution and disk diffusion methods. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2014;71(3):131-40.
25. Kubiak DW, Farmakiotis D, Arons V, Hollins RM, Rostas SE, Weiser LM, et al. Utility of in-house fluconazole disk diffusion susceptibility testing in the treatment of candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84(3):223-6.
26. Azevedo AC, Bizerra FC, da Matta DA, de Almeida LP, Rosas R, Colombo AL. In vitro susceptibility of a large collection of *Candida* strains against fluconazole and voriconazole by using the CLSI disk diffusion assay. *Mycopathologia.* 2011;171(6):411-6.
27. Pathak AK, Jain NR, Joshi R. Antibigram of *Candida* species isolated from mono and multi-species oral candidal carriage using disk diffusion method. *Saudi J Health Sci.* 2012;1(3):132-8.

Nutritional Support in Palliative Care: The Dietitian's Critical Role

Kadriye TOPRAK ¹, İlknur Gökçe YILDIRIM ¹, Ebru ÖZLER ¹

ABSTRACT

Palliative care is an approach aimed at improving the quality of life for patients and their families by identifying, assessing, and treating pain and other physical and psychological problems early in individuals struggling with serious illnesses, and preventing and alleviating disease-related problems. The effective functioning of the palliative care model greatly depends on the importance of a multidisciplinary team approach. Dietitians, as part of the healthcare team formed to meet the physical, psychological, and social needs of patients, play critical roles in initiating nutrition therapy, evaluating its effectiveness, monitoring progress, and creating nutrition plans for addressing disease-related nutritional problems. It is well known that failure to provide adequate nutritional support in palliative care negatively impacts the effectiveness of medical treatment and quality of life, leading to increased morbidity and mortality rates. Therefore, especially during the palliative care process, the active role of dietitians in the multidisciplinary team is crucial in improving the quality of life for palliative care patients and enhancing the effectiveness of medical treatment.

Keywords: Nutritional support; palliative care; nutrition; dietitian.

Palyatif Bakımda Beslenme Desteği: Diyetisyenin Kritik Rolü

ÖZ

Palyatif bakım; ciddi hastalıklarla mücadele eden bireylerde ağrı ile diğer fiziksel ve psikolojik problemleri erken tanıyıp, değerlendirip, tedavi ederek, hastalıklarla ilişkili problemleri önlemek ve rahatlatmak yoluyla, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini düzeltme yaklaşımıdır. Palyatif bakım modelinin etkin bir şekilde işlemesi için multidisipliner bir ekip çalışmasının önemi büyüktür. Hastaların fiziksel, psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarını karşılamak üzere bir araya gelen sağlık çalışanlarından oluşan ekipte yer alan diyetisyenlerin beslenme tedavisinin başlatılması, etkinliğinin değerlendirilmesi, izlenmesi, hastalığa bağlı oluşan beslenme sorunlarına yönelik beslenme planlarının yapılması gibi önemli görevleri bulunmaktadır. Palyatif bakımda yeterli beslenme desteğinin sağlanamamasının tıbbi tedavinin etkinliğini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyerek morbidite ve mortalite oranlarını artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle özellikle palyatif bakım sürecinde, diyetisyenlerin multidisipliner ekipteki etkin rolü, palyatif bakım hastalarının yaşam kalitelerini iyileştirmede ve tıbbi tedavinin etkinliğinde büyük öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme desteği; palyatif bakım; beslenme; diyetisyen.

INTRODUCTION

Palliative care is an approach that aims to improve the quality of life for patients and their families by identifying, assessing, and treating pain and other physical and psychological problems early, and preventing and alleviating problems associated with life-threatening diseases (1). Unlike traditional patient care models, it is a healthcare model with uniquely structured and specific care objectives (2). In recent years, advances in diagnostic and treatment strategies have extended the life expectancy of individuals, but despite the increased lifespan, a patient population has emerged who, although living longer, lose their functional abilities and quality of life during the disease process, and particularly experience many symptoms, such as pain, intensely (3). This population has special care needs, which are addressed by palliative care. Initially, palliative care focused on cancer patients, but over time, it has expanded to include individuals with chronic diseases such as cerebrovascular diseases, neurodegenerative diseases, human immunodeficiency virus (HIV)/ acquired immune deficiency syndrome (AIDS), congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), diabetes, Alzheimer's, etc (4). The goal of palliative care is to alleviate pain and other symptoms caused by the while enhancing the individual's quality of life, with sensitivity to their social and

1 Ankara Medipol University Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Kadriye TOPRAK, e-mail: kadriye.eken.toprak@gmail.com
Geliş Tarihi / Received: 25.11.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 12.06.2025



cultural beliefs and values. Most patients receiving palliative care have multiple complex symptoms and issues arising from the advanced stages of their illnesses. The primary goal of palliative care is to manage and alleviate these symptoms (5).

The Importance of Nutritional Support in Palliative Care

The prevalence of malnutrition is very high in palliative care patients. Gastrointestinal system problems, which are often seen as a result of illness, are among the most important issues that cause weight loss in these patients (6). Nausea, vomiting, esophagitis, stomatitis, dry mouth, reduced taste sensation, early satiety, diarrhea, and constipation are commonly seen in palliative care patients. These symptoms lead to a decrease in food intake and impaired absorption (7). When adequate nutritional support is not provided during the palliative phase, energy and protein balance deteriorate rapidly, leading to malnutrition, infections, and associated complications. Prolonged malnutrition results in impaired tissue function, delayed wound healing, immunosuppression, increased infection risk, reduced muscle, respiratory, and cardiac functions, prolonged hospital stays, and an increase in morbidity and mortality (8). Nutritional support provides energy support and helps in developing resistance against infections, minimizing muscle mass loss and pressure ulcers, allowing patients to maintain some degree of control, helping to preserve the sense of normalcy, and improving the patient's quality of life and sense of well-being (9). Numerous studies have highlighted the importance of nutritional support in palliative care (10-13). In a study examining the impact of nutritional status on the quality of life in palliative care patients, it was observed that well-nourished patients had higher scores in physical function, emotional health, and energy/vitality subdomains (10). Ruggeri et al. (2020) observed in their study evaluating the effect of nutrition on survival in cancer patients receiving palliative care that patients who received enteral nutrition support due to dysphagia had an average survival time extended by 22.1 weeks (11). Lundholm et al. (12) showed that nutritional support was a factor influencing survival in cachectic palliative care patients with solid tumors, with patients receiving nutritional support having longer survival times, improved energy balance, and increases in body fat percentage and maximum exercise capacity. Obling et al. (2019) conducted a study involving palliative chemotherapy for gastrointestinal cancer patients, in which those receiving home parenteral nutrition showed an increase in lean body mass compared to the control group, and it was also reported that nutritional support significantly contributed to the patients' quality of life (13).

Nutritional Support Objectives

One of the primary and most important goals of nutritional support is the improvement of the quality of life (10). Nutritional approaches for palliative patients may vary depending on whether the patient is receiving treatment or is in a condition where treatment is no longer possible. This distinction is primarily determined by the indications for nutritional approaches and the expected survival prognosis. If patients are receiving active treatment, the

goal of nutritional support is to maintain the patient's general condition, thereby improving their tolerance to medical treatments. In the group of palliative patients receiving treatment, the primary objective of nutritional approaches is to improve quality of life and enable the continuation of treatment within its natural course. It has been observed that improving the quality of life in these patients can contribute positively to the treatment process (14). On the other hand, in patients who are not receiving active treatment and have no possibility of receiving treatment, the main goal of nutritional approaches is to delay early death due to malnutrition and extend the expected lifespan. In these patients, nutritional support should be evaluated based on factors such as the patient's nutritional status, habits, preferences, desires, and the expectations of the patient and their relatives. In this situation, quality of life is often considered a secondary goal (15).

Palliative Care Team

In order to provide palliative care support effectively, a well-organized structure and efficient collaboration are required within the team. The palliative care team is made up of experienced and trained healthcare professionals and other specialists, who come together with a shared understanding of working towards common goals. The members of the team may vary depending on the needs of the patient (16). Palliative care team members typically include doctors, nurses, dietitians, physiotherapists, social workers, and psychologists. Doctors usually specialize in areas such as anesthesiology, oncology, and general medicine (16,17). Additionally, religious officials provide spiritual care and guidance to the patient (18,19). Family members or caregivers of the palliative care patient are also an important part of the palliative care team (20). The presence of healthcare professionals from different specialties within the team is crucial for managing complications related to illness and addressing the patient's concerns. As the number of professionals observing the patient from their specific areas of expertise increases, the patient's quality of life improves as well (21,22). A review aiming to explore when and how dynamic palliative care teams' function effectively, it was suggested that the ideal size of a palliative care team should range from 5 to 10 members, while it was argued that exceeding 20 professionals in the team might reduce its efficiency (23). Having professionals with diverse training, experience, and perspectives ensures that the best possible care is provided for the palliative care patient. Although the differences among team members might lead to conflicts, it is emphasized that a patient-centered approach within the palliative care team is essential for achieving success (24,25).

Role of the Dietitian

Dietitians within the palliative care team are also an important part of the team, bringing their specialized training and experience. In palliative care patients, it is crucial to prevent malnutrition, stop the deterioration of nutritional status, improve metabolic conditions, regulate inflammation and the acute-phase response, promote anabolism, and ensure the patient's comfort and well-being (26-28). The dietitian plays a key role in providing

this support. Although there is insufficient data in the literature regarding the specific role of dietitians in palliative care, there is a lack of large-scale research on the dietitian's presence and contributions to the treatment process within the palliative care team (29). Nutritional care, however, is still an area that is not given sufficient attention when compared to medical diagnosis and treatment. The insufficient nutrition education in university curricula for healthcare professionals and the lack of understanding regarding the importance of nutrition as a key component of medical treatment contribute to the reduced focus on nutritional care. Yet, the secondary consequences of inadequate nutrition not only negatively affect the success of treatment but also lead to higher treatment costs (30). Research has shown that nutritional care provided to individuals at risk of malnutrition has a positive impact on both the patient's quality of life and the reduction of hospital healthcare costs (31). The Effect of Early Nutritional Therapy on Frailty, Functional Outcomes and Recovery of Malnourished Medical Inpatients Trial (EFFORT) in Switzerland also demonstrated that improving nutritional care reduces healthcare service costs (32).

A dietitian, as part of the palliative care service that requires a multidisciplinary approach, is responsible for the patient's nutrition. The primary responsibilities of the dietitian include initiating nutritional therapy, evaluating its effectiveness, monitoring progress, and developing nutrition interventions and plans to address nutrition-related issues caused by illness (26). In addition to the fundamental duties of the dietitian within the palliative care team, it is also important for the dietitian to adopt a solution-focused approach to nutritional problems. Providing nutritional support to a palliative care patient can present various challenges (27). In advanced stages of illness or during periods of treatment-related side effects such as nausea, anorexia, or fatigue, reduced food intake and unintended weight loss in the patient can create various concerns for the family and may even lead to conflicts with the patient (28). In such situations, it is important for the dietitian to provide the necessary nutritional information to both the family and the patient, and to address any unrealistic expectations the family may have regarding the benefits of nutrition (33). Forcing a patient to eat during this phase may not necessarily lead to a longer life or a sense of strength. In fact, this could cause discomfort for the patient instead of providing enjoyment from eating. Additionally, forcing the patient to eat can increase the risk of aspiration, which may worsen the patient's condition (34). The dietitian, as part of the palliative care team, should be aware of this and inform the patient's family or caregiver that pressure should not be applied regarding food intake. Instead, the dietitian should emphasize that the focus should be on offering foods that the patient prefers and that can help ensure their comfort (35).

It is also crucial for dietitians to manage the symptoms caused by the illness that affects the patient's nutritional status. If the patient is able to consume food orally, oral nutritional support should be provided based on the symptoms. In particular, gastrointestinal symptoms should be carefully assessed, and the nutrition plan should be tailored accordingly. In cases of diarrhea, increased fluid

intake and small, frequent meals are recommended. For constipation, the consumption of fruits and vegetables that the individual enjoys may be suggested. In addition, it should be explained to the patient's relatives that sugary, salty, and fatty diet restrictions applied to individuals with chronic diseases in the late palliative phase will not be appropriate (33,35,36). Along with the nutritional plan, caregivers should be provided with guidance on how the eating environment should be set up. For elderly patients, creating an enjoyable eating environment can positively affect food intake. Serving meals in small portions and preparing food in an appealing way can help create a mealtime atmosphere that the patient will enjoy (37).

One of the important responsibilities of the dietitian within the palliative care team is to be involved in planning the nutrition process for patients who will receive enteral or parenteral nutritional support (38). In patients who are unable to consume food orally, nutritional intake is provided through artificial nutrition and hydration (39). Artificial nutrition and hydration therapy is a medical procedure that requires a doctor's prescription and is based on solid scientific evidence (40). The dietitian, in collaboration with other team members, must develop the appropriate nutrition treatment plan for patients receiving artificial nutrition, taking into account factors such as the primary illness, other adjunctive/co-adjunctive treatments, medications, comorbidities, and prognosis (38).

CONCLUSION

Providing nutritional support in palliative care is crucial for supplying energy to patients, preventing infections, minimizing muscle mass loss and pressure ulcers, and enhancing the patients' quality of life. Therefore, the active role of dietitians within the palliative care team, including monitoring patients' nutritional status and creating nutrition plans to address symptom control, is of significant importance. However, there is insufficient data in the literature regarding the specific role of dietitians in palliative care, and no large-scale studies have been conducted on the contributions of dietitians to the treatment process within the team. In this context, developing guidelines that highlight the role of dietitians in palliative care, as well as conducting more scientific research in this area, could help healthcare professionals better understand the importance of nutrition in the treatment process. This would also contribute to the development of more holistic approaches to patient care. Ultimately, this could lead to an improvement in the quality of life for palliative care patients, increase the effectiveness of medical treatments, and help reduce treatment costs.

Authors' Contributions: Idea/Concept: K.T.; Design: K.T., I.G.Y.; Data Collection and/or Processing: K.T., E.O.; Analysis and/or Interpretation: K.T., I.G.Y.; Literature Review: K.T., I.G.Y., E.O.; Writing the Article: K.T., I.G.Y., E.O.; Critical Review: K.T., I.G.Y.

REFERENCES

1. World Health Organization. Palliative care essential facts [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2024 Oct 20]. Available from: <https://cdn.who.int/media/docs/default->

- source/integrated-health-services-(ihs)/palliative-care/palliative-care-essential-facts.pdf
2. Del Olmo García MD, Moreno Villares JM, Álvarez Hernández J, Ferrero López MI, Bretón Lesmes I, Virgili Casas MN, et al. Nutrición en cuidados paliativos: resumen de recomendaciones del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE. *Nutr Hosp.* 2022;39(4):936-44.
 3. Yıldırım Y, Fadiloğlu Ç, editors. *Palyatif Bakım: Semptom Yönetimi ve Yaşam Sonu Bakım*. 2 nd ed. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2022. p. 35-46.
 4. Radbruch L, De Lima L, Knaul F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, et al. Redefining palliative care—a new consensus-based definition. *J Pain Symptom Manage.* 2020;60(4):754-64.
 5. Sánchez-Sánchez E, Ruano-Álvarez MA, Díaz-Jiménez J, Díaz AJ, Ordonez FJ. Enteral nutrition by nasogastric tube in adult patients under palliative care: a systematic review. *Nutrients.* 2021;13(5):1562.
 6. Tuncer Ö, Bayındır A. Malnutrition approach in the palliative care patients. *Klin Tıp Aile Hek.* 2016;8(3):11-4.
 7. Bubis LD, Davis L, Mahar A, Li Q, Moody L, Barbera L, et al. Symptom burden in the first year after cancer diagnosis: an analysis of patient-reported outcomes. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1103-11.
 8. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Kaasa S, Fallon M, Portenoy RK. The role of dietitian in palliative care. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 219-25.
 9. Kulick D, Deen D. Specialized nutrition support. *Am Fam Physician.* 2011;83(2):173-83.
 10. Çınar H, Kaya Y, Enginyurt Ö. Effects of nutritional status on quality of life in palliative care patients. *Bozok Tıp Derg.* 2017;7(4):1-7.
 11. Ruggeri E, Giannantonio M, Agostini F, Ostan R, Pironi L, Pannuti R. Home artificial nutrition in palliative care cancer patients: impact on survival and performance status. *Clin Nutr.* 2020;39(11):3346-53.
 12. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, Körner U, Lindholm E. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: effects on survival, metabolism, and function. *Cancer.* 2004;100(9):1967-77.
 13. Obling SR, Wilson BV, Pfeiffer P, Kjeldsen J. Home parenteral nutrition increases fat free mass in patients with incurable gastrointestinal cancer. Results of a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(1):182-90.
 14. Archer VR, Billingham LJ, Cullen MH. Palliative chemotherapy: no longer a contradiction in terms. *Oncologist.* 1999;4(6):470-7.
 15. Yazıcı Ö, Ünal D. Palyatif bakım hastalarında beslenmenin önemi. *Turkish J Oncol.* 2021;35(1):86-9. <https://doi.org/10.5505/tjo.2021.2659>
 16. Fernando G, Hughes S. Team approaches in palliative care: a review of the literature. *Int J Palliat Nurs.* 2019;25(9):444-51.
 17. Ramanayake RP, Dilanka GV, Premasiri LW. Palliative care; role of family physicians. *J Family Med Prim Care.* 2016;5(2):234-7.
 18. Hanson LC, Dobbs D, Usher BM, Williams S, Rawlings J, Daaleman TP. Providers and types of spiritual care during serious illness. *J Palliat Med.* 2008;11(6):907-14.
 19. El Nawawi NM, Balboni MJ, Balboni TA. Palliative care and spiritual care: the crucial role of spiritual care in the care of patients with advanced illness. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2012;6(2):269-74.
 20. Morris S, Wilmot A, Hill M, Ockenden N, Payne S. A narrative literature review of the contribution of volunteers in end-of-life care services. *Palliat Med.* 2013;27(5):428-36.
 21. Rome RB, Luminais HH, Bourgeois DA, Blais CM. The role of palliative care at the end of life. *Ochsner J.* 2011;11(4):348-52.
 22. Hearn J, Higginson IJ. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review. *Palliat Med.* 1998;12(5):317-32.
 23. Fernando C, Hughes S. Team approaches in palliative care: a review of the literature. *Int J Palliat Nurs.* 2019;25(9):444-51.
 24. Silberman M, Pitsillides B, Al-Alfi N, Ben Yehuda A, Daher M, De Lima L, et al. Multidisciplinary care team for cancer patients and its implementation in several Middle Eastern countries. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 7):vii41-7.
 25. Bélanger E, Rodríguez C, Groleau D, Légaré F, MacDonald ME, Marchand R. Patient participation in palliative care decisions: an ethnographic discourse analysis. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2016;11:32438.
 26. Pierzak M, Szczukiewicz-Markowska G, Głuszek S. The problem of hospital malnutrition and its consequences. *Med Stud.* 2020;36(1):46-50.
 27. van der Riet P, Good P, Higgins I, Sneesby L. Palliative care professionals' perceptions of nutrition and hydration at the end of life. *Int J Palliat Nurs.* 2008;14(3):145-51.
 28. Susan H. Importance of nutrition in palliative care of patients with chronic disease. *Prim Health Care.* 2011;21(6):48-56. <https://doi.org/10.7748/ns2010.09.25.1.48.c7984>
 29. Pinto IF, Pereira JL, Campos CJ, Thompson JL. The dietitian's role in palliative care: a qualitative study exploring the scope and emerging competencies for dietitians in palliative care. *J Palliat Care Med.* 2016;6(2):253.
 30. Schindler K, Pernicka E, Laviano A, Howard P, Jonkers-Schuitema C, Kondrup J, et al. How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21,007 patients findings from the 2007–2008 cross-sectional nutritionDay survey. *Clin Nutr.* 2010;29(5):552-9.
 31. Reber E, Norman K, Endrich O, Schuetz P, Frei A, Stanga Z. Economic challenges in nutritional management. *J Clin Med.* 2019;8(7):1005.
 32. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Gomes F, Kutz A, et al. Design and rationale of the effect of early nutritional therapy on frailty, functional

- outcomes and recovery of malnourished medical inpatients trial (EFFORT): a pragmatic, multicenter, randomized-controlled trial. *Int J Clin Trials*. 2018;5(3):142-50.
33. Orrevall Y. Nutritional support at the end of life. *Nutrition*. 2015;31(4):615-6.
 34. O'Hara PD. The management of nutrition in palliative care. *Links Health Soc Care*. 2017;2(1):21-38.
 35. Maillet JO, Potter RL, Heller L. Position of the American Dietetic Association: ethical and legal issues in nutrition, hydration, and feeding. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(5):716-26.
 36. Darmon P, Kaiser MJ, Bauer JM, Sieber CC, Pichard C. Restrictive diets in the elderly: never say never again?. *Clin Nutr*. 2010;29(2):170-4.
 37. Shaw C, Eldridge L. Nutritional considerations for the palliative care patient. *Int J Palliat Nurs*. 2015;21(1):7-15.
 38. Muscogiuri G, Barrera L, de los Angeles Carignano M, Ceriani F. Nutritional recommendations in palliative care for patients with advanced diseases and at the end of life. *Rev Nutr Clin Metabol*. 2021;4(2):59-70.
 39. Schütte K, Middelberg-Bisping K, Schulz C. Nutrition and gastroenterological support in end of life care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;48-49:101692.
 40. Druml C, Ballmer PE, Druml W, Oehmichen F, Shenkin A, Singer P, et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr*. 2016;35(3):545-56.

Telerehabilitation Approaches in Pulmonary Rehabilitation Practices

Hatice Sena ÇINARLI¹, Betül AKYOL²

ABSTRACT

Chronic respiratory diseases (CRDs) are a major public health concern globally, presenting significant social and economic challenges for individuals and communities. With the advancement of technology, modern rehabilitation approaches for CRDs have begun to include telerehabilitation applications. Telerehabilitation approaches in pulmonary rehabilitation are crucial for maintaining treatment continuity and enhancing participation in CRDs, which are characterized by a significant disease burden and a requirement for long-term rehabilitation. While there are studies examining the application of telerehabilitation in pulmonary rehabilitation for respiratory diseases, the majority of these studies focus on a single disease. Research addressing different telerehabilitation methods across various chronic respiratory conditions is limited. This article aims to summarize the most current approaches to telerehabilitation for chronic respiratory diseases.

Keywords: Chronic respiratory diseases; pulmonary rehabilitation; rehabilitation; telerehabilitation.

Pulmoner Rehabilitasyon Uygulamalarında Telerehabilitasyon Yaklaşımları

ÖZ

Kronik respiratuar hastalıklar (KRH), dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, bireyler ve topluluklar için önemli sosyal ve ekonomik zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Teknolojinin ilerlemesiyle, KRH'lar için modern rehabilitasyon yaklaşımları telerehabilitasyon uygulamalarını da içermeye başlamıştır. Pulmoner rehabilitasyonda telerehabilitasyon yaklaşımları, önemli bir hastalık yüküne sahip ve uzun süreli rehabilitasyon gerektiren KRH'larda tedavi devamlılığını sağlamak ve katılımı artırmak açısından kritik öneme sahiptir. Respiratuar hastalıklar için pulmoner rehabilitasyonda telerehabilitasyon uygulamalarını inceleyen çalışmalar bulunsu da, bu çalışmaların çoğu tek hastalığa odaklanmaktadır. Farklı kronik solunum yolu hastalıklarında çeşitli telerehabilitasyon yöntemlerini ele alan araştırmalar sınırlıdır. Bu makale, kronik respiratuar hastalıklar için telerehabilitasyona yönelik en güncel yaklaşımları özetlemeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik respiratuar hastalıklar; pulmoner rehabilitasyon; rehabilitasyon; telerehabilitasyon.

INTRODUCTION

Chronic respiratory diseases (CRDs) are a significant public health issue worldwide, posing substantial social and economic burdens on individuals and communities (1). The Global Burden of Disease Study reported that in 2017, 545 million people were affected by CRDs, with 50% of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (2). Pulmonary rehabilitation is a comprehensive intervention that includes patient-specific therapies aimed at promoting long-term adherence to rehabilitative behaviors for individuals with CRDs, encompassing exercise, disease management, education, and behavior change (3). A review of the current literature in pulmonary rehabilitation reveals that advancements in communication and software technologies have led clinicians to adopt telerehabilitation based applications. According to a report published by the American Thoracic Society in 2021, new telerehabilitation program models have been introduced to increase access to and utilization of pulmonary rehabilitation worldwide (4).

1 Kocaeli Health and Technology University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Kocaeli, Turkey
2 Inonu University, Faculty of Sport Sciences, Department of Exercise and Sports Training for Disabled, Malatya, Turkey

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sena ÇINARLI, e-mail: haticesena.sis@gmail.com
Geliş Tarihi / Received: 20.11.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 12.06.2025



Evidence is emerging that telerehabilitation models for pulmonary rehabilitation are effective and sufficient compared to conventional treatment methods (5,6).

Telerehabilitation is the process of delivering rehabilitation services remotely using information and communication technologies (7). In recent years, telerehabilitation has emerged as a significant innovation in healthcare, driven by advancements in information technology (8). Telerehabilitation allows patients to access rehabilitation services through various communication technologies and digital platforms, while therapists can assess patients' conditions, implement treatment plans, and monitor progress (9).

Especially during the COVID-19 pandemic, social distancing measures and restrictions have been reported to accelerate the adoption and widespread use of telerehabilitation applications (7). In this context, it has been noted that video conferencing systems, mobile applications, and other digital tools facilitate the effective delivery of rehabilitation services in home settings (9). The advantages provided by telerehabilitation applications significantly enhance the accessibility, efficiency, and effectiveness of services. In particular, individuals living in rural and underserved areas can more easily access these services when the need to travel to healthcare centers is eliminated (10). Increased accessibility to smart technology also contributes to time and cost savings (11). In telerehabilitation, applications can be delivered synchronously (live), asynchronously (recorded), or in a hybrid format (12). These approaches are detailed in Table 1.

Table 1. General approaches to telerehabilitation in pulmonary rehabilitation

Approach Type	Content
Synchronous (Live) Telerehabilitation	Enables real-time interaction between patients and healthcare professionals. This category includes video conferences and live chats.
Asynchronous (Recorded) Telerehabilitation	Patients follow training and exercise programs during time frames set by healthcare professionals. This method typically includes video recordings and e-learning modules.
Hybrid Telerehabilitation	Combines synchronous and asynchronous approaches. Patients engage in the rehabilitation process using both live sessions and recorded materials.

Telerehabilitation systems encompass various services in the fields of physiotherapy and rehabilitation, including monitoring, intervention, supervision, education, consultation, and counseling (13). These systems provide therapists with the ability to make adjustments based on real-time feedback, allowing for the objective collection of data and the creation of treatment plans tailored to the individual needs of patients. It has been observed that physiotherapists and other clinicians often turn to web-

based telerehabilitation applications for treatment guidance and monitoring (14). Systematic reviews and meta-analyses have reported that telerehabilitation models for pulmonary rehabilitation are used to achieve key outcomes such as increased exercise capacity, reduced breathlessness, improved health-related quality of life, and decreased hospital admissions (6).

The World Health Organization emphasizes the need to develop comprehensive guidelines in collaboration with international associations such as the European Respiratory Society (ERS) and the American Thoracic Society (ATS) to enhance the effectiveness of telerehabilitation in pulmonary rehabilitation and address the lack of field-specific guidelines. Moreover, research indicates that telerehabilitation can be as effective as traditional face-to-face programs, provided that key components such as exercise training and education are maintained (15). It has been reported that the effects of pulmonary rehabilitation gradually diminish approximately 6 to 12 months after the completion of the program (3). The most likely reason for this is the lack of sustainability in pulmonary rehabilitation. Therefore, it has been suggested that effective strategies must be developed to maintain the benefits achieved through pulmonary rehabilitation by ensuring the continuity of the process and enhancing patient adherence (3,15).

This review aims to examine current telerehabilitation approaches in pulmonary rehabilitation practices. Additionally, it will present the successful and negative aspects of current digital technologies in telerehabilitation approaches in detail under various headings.

Digital Therapy Platforms and Live Monitoring Technology

Today's technology provides the possibility of remotely accessing traditionally face-to-face pulmonary rehabilitation sessions. It has been noted that this technology offers access to rehabilitation for patients with pulmonary diseases who may struggle to attend in-person sessions due to various reasons, such as reduced exercise capacity, walking distance, breathlessness, and fatigue (5,9). Although online/offline therapy platforms and applications with live monitoring technology differ in usage, they share similar general objectives. This technology offers therapists various opportunities for synchronous assessment with patients, creating rehabilitation programs, prescribing exercises, tracking exercise, and providing patient education (7,16).

Numerous studies utilizing online therapy platforms for pulmonary rehabilitation patients can be found. In one study (17), patients with SARS-CoV-2 were included in a pulmonary rehabilitation program on an online therapy platform developed by the authors. Feedback from patients and clinicians at the end of the program indicated that patients found the online video conferencing system acceptable and safe, while clinicians noted that it alleviated their workload and that this application could continue as part of the delivery of pulmonary rehabilitation services in remote settings.

In another study (16), patients classified according to the stages of COPD participated in a 9-week online multidisciplinary pulmonary rehabilitation program. Patients engaged in online education and exercise

programs individually from their homes but at the same time. The authors noted that synchronous education and exercise programs for COPD patients at different stages were cost-effective and feasible in terms of pulmonary rehabilitation, but internet connectivity issues could restrict access to treatment.

While using these technologies, it has been highlighted that the patient's access to communication technology can affect their experience in accessing healthcare services. In a randomized controlled trial conducted with COPD patients (18), participants were divided into two groups: one received treatment on an online platform while the other participated in a traditional face-to-face pulmonary rehabilitation program. The results indicated that the 6-week online pulmonary rehabilitation program had no significant differences in six-minute walking distance and symptom scores compared to the traditional program, and that online therapy was considered safe and well-tolerated by patients. The lack of observed differences in outcomes compared to the traditional pulmonary rehabilitation group emphasized the importance of remote consultation regarding treatment participation and cost factors. It was noted that online therapy platforms could enhance the patient experience with a personalized counseling plan tailored to individual patients.

Mobile Applications and Smart Devices

In pulmonary rehabilitation, a wide range of online and offline smart device technologies can be encountered. Mobile health is defined by the World Health Organization as "medical and public health functions supported by mobile devices such as cell phones, patient monitoring devices, personal digital assistants, and other wireless devices" (19). Today, smartphones are used as a complement to medical healthcare, offering new opportunities for patients and clinicians in accessing healthcare, learning, self-management, and communication (20). It has been reported that mobile health applications in pulmonary rehabilitation are primarily used to address patients' needs related to "symptom management" (21).

One study (22) demonstrated that mobile health applications led to positive changes in self-management related to symptom management and treatment adherence during exacerbations of COPD and asthma. Another study (23) tracked exercise and chronic symptoms in patients with small cell lung cancer through a mobile application. The effects of an exercise program that varied according to patients' personal symptom entries on reducing chronic symptoms were investigated. According to the findings, the mobile application was effective in reducing symptoms such as breathlessness, fatigue, anxiety, depression, and pain.

In a study involving COPD patients (24), researchers developed a mobile health application that was paired with a prototype wearable sensor to objectively monitor patients' saturation, heart rate, and step count over 12 weeks. It was suggested that objective patient monitoring with applications and wearable sensors could be a feasible, easy, and low-cost option for clinicians in personalized exercise programs and symptom management. However, it was emphasized that the number of studies investigating the long-term outcomes of mobile health applications in patient monitoring should be increased.

A review examining mobile health applications in chronic respiratory diseases (21) indicated that mobile health applications are highly usable and valid for symptom management, self-efficacy, quality of life, and exercise tracking in obstructive respiratory diseases such as COPD and asthma, as well as in conditions like transplantation and cancer that indirectly affect the respiratory system, particularly in patients over the age of 50.

Wearable Devices and Sensor Systems

With advancements in technology, the use of wearable devices and sensor systems in pulmonary rehabilitation have made it possible to monitor and record real-time information about patients' physical performance (25). Wearable devices include various types of flexible sensors that can be integrated into textile fibers, clothing, elastic bands, or directly attached to the human body (25). The market value of wearable health technology, which was \$29 billion in 2019, is projected to rise to approximately \$200 billion by 2027 (26). There is a consensus that the increased prevalence of chronic respiratory diseases (CRDs) and the corresponding financial burden on the healthcare system can be mitigated by the widespread use of wearable technologies (26, 27).

In one study (28), a wristband was used to monitor exercise intensity and daily physical activity levels in patients with COPD. The energy expenditure (kcal) was compared between supervised and non-supervised exercise days, revealing no significant difference in energy expenditure between the two. These findings suggest that the wristband monitoring method motivates patients regarding exercise participation and energy expenditure in COPD.

In a retrospective study (29), lung cancer patients were divided into experimental and control groups during the preoperative period. The experimental group consisted of physically active patients monitored with sensor-enabled pedometers, while the control group included patients undergoing routine monitoring. According to the study findings, the experimental group showed significantly lower rates of postoperative atelectasis, pulmonary infection, hypoxemia, duration of postoperative oxygen therapy, duration of chest tube placement, and length of hospital stay compared to the control group.

A systematic review and meta-analysis investigating the effectiveness of wearable devices in COPD patients (30) indicated that wearable devices could be used to evaluate and improve physical activity, functionality, and symptom management. However, it was emphasized that the sole use of wearable devices might not be as effective as using them alongside rehabilitation programs supervised by clinicians, and that a more detailed examination is needed regarding the management of exacerbation periods in COPD.

Virtual Reality (VR) Therapy

In recent years, virtual reality (VR) technology has provided opportunities for managing lung diseases such as asthma, COPD, and lung cancer, as well as disorders related to anxiety and stress caused by these diseases. VR technology serves as a general term for virtual reality systems, including virtual reality games, augmented reality, and mixed reality (31). It is believed that VR technology has promising potential to encourage individuals' engagement with virtual reality systems by creating various environments that involve visual,

auditory, and/or haptic stimuli, thereby enhancing motivation and adherence to exercise programs (32).

VR therapies are frequently used in pulmonary rehabilitation to focus on "breathing" exercises (33). Traditionally, breathing therapy and relaxation training are taught under the holistic guidance of therapists and life coaches, but the increasing practicality of VR technologies is rapidly gaining importance. There is a general consensus that traditional breathing exercise devices, while low-cost, are inadequate in providing objective data and ensuring patient adherence (34). On the other hand, it has been reported that VR technology facilitates patient compliance by allowing individuals full control over the environments they are exposed to. Moreover, the use of biosensor technology, which provides acoustic, visual, and biological feedback, enables VR technology to offer users the ability to consciously and effectively monitor and control their experiences (35).

In one study, patients who developed persistent dyspnea following COVID-19 pneumonia were trained in respiratory control and breathing exercises using VR-assisted visual respiratory stimuli. The patients' respiratory comfort levels were assessed using a Likert-type scale after treatment. It was reported that their respiratory comfort levels increased compared to the control group, although there were no differences in objective respiratory data such as respiratory rate, heart rate, and saturation (36).

In another study, VR technology was incorporated into the weaning process from mechanical ventilation for patients with complete C4 spinal cord injuries. The practitioners noted that patients did not report negative feelings such as claustrophobia or nausea while experiencing the treatment. They also reported that VR could be successfully integrated into the pulmonary rehabilitation training protocol during the weaning process from mechanical ventilation in an acute rehabilitation setting following spinal cord injuries (37).

A comprehensive review suggested that VR could be an effective solution for pulmonary rehabilitation among lung cancer, COPD, and asthma patients, as well as addressing mental health issues related to anxiety associated with these diseases. Overall, the results of studies indicate that VR may enhance functional outcomes in pulmonary rehabilitation, increase body awareness in breathing, and improve relaxation techniques (34).

CONCLUSION

Chronic respiratory diseases (CRDs) represent a significant global health challenge, imposing extensive socioeconomic burdens on individuals, healthcare infrastructures, and broader public health systems. Pulmonary rehabilitation remains a cornerstone in managing CRDs, integrating multifaceted therapeutic strategies that encompass individualized exercise regimens, patient education, behavioral interventions, and disease self-management. The emergence of telerehabilitation as a technologically driven adjunct to traditional rehabilitation paradigms has revolutionized the accessibility and scalability of pulmonary rehabilitation. While telerehabilitation presents a compelling alternative, its ability to fully substitute conventional rehabilitation remains an area of ongoing investigation. This uncertainty

is primarily due to a paucity of high-quality longitudinal comparative studies. Additionally, the heterogeneity of telerehabilitation models across healthcare systems necessitates a more granular approach to evaluating their clinical utility, cost-effectiveness, and adaptability across diverse patient demographics.

A growing body of evidence underscores the potential efficacy of telerehabilitation in enhancing exercise capacity, mitigating dyspnea, and improving health-related quality of life. Mobile health applications and wearable sensor technologies have demonstrated significant utility in optimizing patient adherence and enabling continuous physiological monitoring. Similarly, virtual reality (VR)-based rehabilitation has been shown to enhance patient motivation and psychological resilience, fostering a more immersive and engaging rehabilitation experience. Furthermore, telemonitoring systems allow real-time clinical assessment and adaptive modification of rehabilitation protocols, supporting a more dynamic and responsive approach to disease management. Nevertheless, the efficacy of these interventions is influenced by multiple factors, including disease severity, technological accessibility, and patient-specific determinants. Future research should further explore the personalization of telerehabilitation to optimize long-term clinical outcomes.

Despite these advancements, telerehabilitation is not without limitations. One major barrier to widespread implementation is the absence of standardized protocols and clinical guidelines, leading to inconsistencies in service delivery and patient outcomes. Digital disparities, including variations in technological literacy and internet accessibility, further compound challenges in ensuring equitable access. Moreover, the lack of direct supervision in remote rehabilitation settings may compromise the quality and safety of interventions, particularly for patients with severe multimorbidities or cognitive impairments who require more intensive clinical oversight. Additionally, the financial and infrastructural investments required to integrate sophisticated telerehabilitation technologies into existing healthcare systems remain a critical consideration, particularly in resource-limited settings where digital health infrastructure is underdeveloped.

This study differentiates itself from prior literature by adopting a comprehensive, multi-disease framework that extends beyond a singular focus on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Unlike previous research that predominantly examines telerehabilitation applications within isolated respiratory conditions, this review synthesizes evidence across multiple CRDs, offering a broader comparative perspective on the efficacy and limitations of various telerehabilitation modalities. Furthermore, this study provides a critical assessment of the clinical feasibility, operational barriers, and pragmatic challenges associated with integrating telerehabilitation into routine healthcare practice, an aspect often underexplored in prior studies. In particular, this review underscores the necessity of hybrid rehabilitation models that strategically integrate both remote and in-person rehabilitation components, thereby optimizing patient-centered care while maintaining the clinical rigor of traditional rehabilitation.

Future research should prioritize large-scale, methodologically robust randomized controlled trials that directly compare telerehabilitation with conventional rehabilitation across diverse patient populations. Additionally, further inquiry is required to delineate patient subgroups that derive the most significant benefit from telerehabilitation while identifying those for whom alternative rehabilitative approaches may be preferable. The development of hybrid rehabilitation frameworks that leverage the complementary advantages of both in-person and remote modalities appears to be the most viable trajectory moving forward, ensuring broader accessibility while preserving the individualized, high-quality care essential for effective pulmonary rehabilitation. Furthermore, continued exploration of the long-term sustainability of telerehabilitation—including comprehensive cost-effectiveness analyses, patient-reported outcomes, and the integration of artificial intelligence-driven adaptive rehabilitation models—will be instrumental in shaping its future role within pulmonary rehabilitation and respiratory disease management at large. By addressing these critical gaps, future studies can provide a clearer roadmap for optimizing telerehabilitation services, ensuring that these technologies not only enhance accessibility but also deliver meaningful clinical improvements for patients with chronic respiratory diseases.

Conflict of Interest

The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Authors's Contributions: Idea/Concept: S.C., B.A.; Design: S.C., B.A.; Data Collection and/or Processing: S.C., B.A.; Analysis and/or Interpretation: S.C., B.A.; Literature Review: S.C., B.A.; Writing the Article S.C., B.A.; Critical Review: S.C., B.A.

REFERENCES

1. Xie M, Liu X, Cao X, Guo M, Li X. Trends in prevalence and incidence of chronic respiratory diseases from 1990 to 2017. *Respir Res.* 2020;21(1):49.
2. Viegi G, Maio S, Fasola S, Baldacci S. Global burden of chronic respiratory diseases. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020;33(4):171-7.
3. Jiménez-Reguera B, Maroto López E, Fitch S, Juarros L, Sánchez Cortés M, Rodríguez Hermosa JL, et al. Development and preliminary evaluation of the effects of an mHealth web-based platform (HappyAir) on adherence to a maintenance program after pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(7):e18465.
4. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey C, ZuWallack R, et al. Defining modern pulmonary rehabilitation: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):e12-e29.
5. Hansen H, Bieler T, Beyer N, Kallemose T, Wilcke JT, Østergaard LM, et al. Supervised pulmonary telerehabilitation versus pulmonary rehabilitation in severe COPD: a randomized multicentre trial. *Thorax.* 2020;75(5):413-21.
6. Chan C, Yamabayashi C, Syed N, Kirkham A, Camp PG. Exercise telemonitoring and telerehabilitation compared with traditional cardiac and pulmonary rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Physiother Can.* 2016;68(3):242-51.
7. Buabbas AJ, Albahrouh SE, Alrowayeh HN, Alshawaf H. Telerehabilitation during the COVID-19 pandemic: patients and physical therapists' experiences. *Med Princ Pract.* 2022;31(2):56-64.
8. Peretti A, Amenta F, Tayebati SK, Nittari G, Mahdi SS. Telerehabilitation: review of the state-of-the-art and areas of application. *JMIR Rehabil Assist Technol.* 2017;4(2):e7.
9. Seron P, Oliveros MJ, Gutierrez-Arias R, Fuentes-Aspe R, Torres-Castro RC, Merino-Osorio C, et al. Effectiveness of telerehabilitation in physical therapy: a rapid overview. *Phys Ther.* 2021;101(6):pzab053.
10. Cason J. A pilot telerehabilitation program: delivering early intervention services to rural families. *Int J Telerehabil.* 2009;1(1):29-37.
11. Shenoy MP, Shenoy PD. Identifying the challenges and cost-effectiveness of telerehabilitation: a narrative review. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(12):1-4.
12. Liu T, Zhang Y, Chen Q. Educational interventions in telehealth: a systematic review. *Health Educ Res.* 2021;36(2):158-70.
13. Bowhay B, Latour JM, Tomlinson OW. A systematic review to explore how exercise-based physiotherapy via telemedicine can promote health-related benefits for people with cystic fibrosis. *PLOS Digit Health.* 2023;2(2):e0000201.
14. Wicks M, Dennett AM, Peiris CL. Physiotherapist-led, exercise-based telerehabilitation for older adults improves patient and health service outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2023;52(11):1-13.
15. Rochester CL, Alison JA, Carlin B, Jenkins AR, Cox NS, Bauldoff G, et al. Pulmonary rehabilitation for adults with chronic respiratory disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):e7-e26.
16. Burkow TM, Vognild LK, Johnsen E, Risberg MJ, Bratvold A, Breivik E, et al. Comprehensive pulmonary rehabilitation in home-based online groups: a mixed-method pilot study in COPD. *BMC Res Notes.* 2015;8:1-11.
17. Lewis A, Knight E, Bland M, Middleton J, Mitchell E, McCrum K, et al. Feasibility of an online platform delivery of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic respiratory disease. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e000880.
18. Bourne S, DeVos R, North M, Chauhan A, Green B, Brown T, et al. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomized controlled trial. *BMJ Open.* 2017;7(7):e014580.
19. Ryu S. Book review: mHealth: new horizons for health through mobile technologies: based on the findings of

- the second global survey on eHealth. *Healthc Inform Res.* 2012;18(3):231-3.
20. Fallah M, Niakan Kalhori SR. Systematic review of data mining applications in patient-centered mobile-based information systems. *Healthc Inform Res.* 2017;23(4):262-70.
 21. Kiani S, Abasi S, Yazdani A. Evaluation of m-Health rehabilitation for respiratory disorders: a systematic review. *Health Sci Rep.* 2022;5(3):e575
 22. Boer L, Bischoff E, van der Heijden M, Lucas P, Akkermans R, Vercoulen J, et al. A smart mobile health tool versus a paper action plan to support self-management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019;7(10):e14408
 23. Ji W, Kwon H, Lee S, Kim S, Hong JS, Park YR, et al. Mobile health management platform-based pulmonary rehabilitation for patients with non-small cell lung cancer: prospective clinical trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019;7(6):e12645
 24. Kwon H, Lee S, Jung EJ, Kim S, Lee JK, Kim DK, et al. An mHealth management platform for patients with chronic obstructive pulmonary disease (efil breath): randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6(8):e10502.
 25. Dias D, Silva Cunha JP. Wearable health devices—vital sign monitoring, systems and technologies. *Sensors.* 2018;18(8):2414.
 26. Ferreira JJ, Fernandes CI, Rammal HG, Veiga PM. Wearable technology and consumer interaction: a systematic review and research agenda. *Comput Human Behav.* 2021;118:106710.
 27. Abbasi S, Jung BK. White paper-overview and insight: performance of digital health systems during the COVID-19 pandemic. *IEEE.* 2023:1–97. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/10026272>.
 28. Rutkowski S, Buckers J, Rutkowska A, Cieřlik B, Szczegielniak J. Monitoring physical activity with a wearable sensor in patients with COPD during an in-hospital pulmonary rehabilitation program: a pilot study. *Sensors.* 2021;21(8):2742.
 29. Chen Z, Wang Y, Qiu P, Tan L, Hu Y. Pulmonary rehabilitation exercise based on wearable device pedometer improved lung cancer patients with impaired pulmonary function. *Altern Ther Health Med.* 2024;30(1):78-82.
 30. Shah AJ, Althobiani MA, Saigal A, Ogbonnaya CE, Hurst JR, Mandal S. Wearable technology interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Digit Med.* 2023;6(1):222.
 31. Chuang TY, Chen CH, Chang HA, Wang RY. Virtual reality serves as a support technology in cardiopulmonary exercise testing. *Presence (Camb Mass).* 2003;12(3):326-31.
 32. Condon C, Lam WT, Mosley C, Gough S. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of virtual reality as an exercise intervention for individuals with a respiratory condition. *Adv Simul (Lond).* 2020;5:1-17.
 33. Tu L, Hao T, Bi C, Xing G. BreathCoach: a smart in-home breathing training system with bio-feedback via VR game. *Smart Health.* 2020;16:468-71.
 34. Pittara M, Matsangidou M, Pattichis CS. Virtual reality for pulmonary rehabilitation: comprehensive review. *JMIR Rehabil Assist Technol.* 2023;10:e47114
 35. Blum J, Rockstroh C, Göritz A. Development and pilot test of a virtual reality respiratory biofeedback approach. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2020;45(3):153-63.
 36. Betka S, Kannape OA, Fasola J, Lance F, Cardin S, Schmit A, et al. Virtual reality intervention alleviates dyspnoea in patients recovering from COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res.* 2023;9(6):00570-2022
 37. Hefner J, O'Connor K, Binder D. Virtual reality in mechanical ventilation weaning after spinal cord injury. *Iproc.* 2017;3(1):e2.

Yeme Bozuklukları ve Bağırsak Mikrobiyotası Etkileşimi

Fatma Öznur AFACAN¹, Gülperi DEMİR², Aliye ÖZENOĞLU³

ÖZ

Yeme bozuklukları, biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucu gelişen psikiyatrik bozukluklardır. Yeme bozukluklarında açlığı ve tokluğu düzenleyen nörohormonlar ile duygudurum ve anksiyeteden sorumlu nörotransmitterler gibi biyolojik faktörler semptomların sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ile iştah, ruh hali ve vücut ağırlığının düzenlenmesinin ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişikliklerin çeşitli metabolik, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Yeme bozuklukları olan kişilerde, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında düşük mikrobiyal çeşitlilik ve taksonomik farklılıklar olduğu ve yeme bozukluklarının bağırsak mikrobiyotası bileşiminin bozulmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında bulunan antijenler, bazı konak nöropeptidlerini ve nörohormonlarını taklit edebilir ve bu bileşiklerle çapraz reaksiyona giren otoantikörlerin üretimini tetikleyebilir. Bu antikörlerin düzeyleri ve afinitelerinin yeme bozukluğu gibi nöropsikiyatrik durumlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, yeme bozukluğunun etiolojisinde bağırsak mikrobiyotasının ve disbiyozunun rolüne ilişkin güncel literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Diyet, bebeklikten yaşlılığa kadar insan bağırsak mikrobiyotasını etkileyen en önemli faktörlerden birisi olarak kabul edilir. Bu nedenle, diyet müdahaleleri bağırsak-beyin fonksiyon bozukluğuyla ilişkili psikolojik semptomları modüle etme potansiyeline sahip olabilir. Yeme bozukluğu ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimin anlaşılması, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini iyileştirmeyi amaçlayan yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. **Anahtar Kelimeler:** Anoreksiya nervroza; bulimia nervroza; disbiyozis; mikrobiyota; psikobiyotikler; yeme bozuklukları.

Interaction between Eating Disorders and Gut Microbiota

ABSTRACT

Eating disorders are psychiatric disorders that develop as a result of the interaction between biological, psychological, and social factors. In eating disorders, biological factors such as neurohormones regulating hunger and satiety, as well as neurotransmitters responsible for mood and anxiety, play a significant role in the maintenance of symptoms. It is known that the gut microbiota is involved in the regulation of appetite, mood, and body weight, and that alterations in the composition of the gut microbiota are associated with various metabolic, neurodegenerative, and neuropsychiatric disorders. It has been reported that individuals with eating disorders, when compared to healthy individuals, exhibit lower microbial diversity and taxonomic differences and that eating disorders are associated with an imbalance in gut microbiota composition. Antigens present in the gut microbiota may mimic certain host neuropeptides and neurohormones and may trigger the production of autoantibodies that cross-react with these compounds. The levels and affinities of these antibodies have been reported to be associated with neuropsychiatric conditions such as eating disorders. In this study, the aim is to review the current literature on the role of gut microbiota and dysbiosis in the etiology of eating disorders. Diet is considered one of the most important factors influencing the human gut microbiota from infancy to old age. Therefore, dietary interventions have the potential to modulate psychological symptoms associated with gut-brain dysfunction. Understanding the interaction between eating disorders and the gut microbiota may contribute to the development of novel treatment strategies aimed at improving gut microflora composition.

Keywords: Anorexia nervosa; bulimia nervosa; dysbiosis; microbiota; psychobiotic; eating disorders.

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, İstanbul, Türkiye
2 Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, Konya, Türkiye
3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, Samsun, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Fatma Öznur Afacan, e-mail: ftmznr@gmail.com
Geliş Tarihi / Received: 06.11.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 03.06.2025



GİRİŞ

İnsan vücudunda, deri, ağız, burun, bağırsaklar gibi çeşitli bölgelerde trilyonlarca canlı mikroorganizma bulunur (1). Bu mikroorganizmalar, davranış ve merkezi sinir sistemi fonksiyonları da dahil olmak üzere konakçı fizyolojisini birçok yönden etkileyebilir (2). İnsan vücudunun farklı bölgelerinde bulunabilen mikroorganizmaların tümüne mikrobiyota, bu mikroorganizmaların genomuna ise mikrobiyom adı verilir (1). Yapılan son çalışmalarda bağırsak mikrobiyomu ve beyin arasında çift yönlü nöroendokrin sinyalleşmenin olduğu gözlemlenmiştir. Bununla beraber bağırsak mikrobiyomunun, yeme bozuklukları da dahil olmak üzere psikiyatrik hastalıklarda rol oynadığı bildirilmektedir (2). Yeme bozuklukları, kronik yetersiz kalori alımı ile gözlemlenen Anoreksiya Nervosa (AN), tekrarlayan tıkinma ve çıkarma atakları ile seyreden Bulimia Nervosa (BN) ve telafi davranışına başvurulmaksızın aralıklı aşırı yeme ile karakterize Tıkanırçasına Yeme Bozukluğu (TYB) gibi homeostatik olmayan yemenin yol açtığı ciddi psikiyatrik durumlardır (3). AN, sıklıkla kronik kalori kısıtlaması ile tanımlanırken fiziksel aktivitenin artması, yoğun kilo alma korkusu, endokrin değişiklikler, vücut imajının bozulması ve düşük vücut ağırlığı da diğer temel özellikler arasında yer alır (2). Kadınlarda zayıflığa yönelik kültürel baskı gibi çevresel faktörlerin yanı sıra AN'nin gelişiminde ve sürdürülmesinde genetik ve hormonal faktörlerin de önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (4). AN, karmaşık ve tam anlaşılamayan bir etiyolojiye sahip, seyri oldukça değişken ve nüks görölme olasılığı sık olan psikiyatrik bir hastalıktır. Psikiyatrik hastalıklar arasında mortalite oranı en yüksektir. Bulimik sendromlar ise yeme üzerinde kontrol kaybının yaşandığı, belirli bir zaman periyodunda nesnel olarak büyük miktarlarda gıdanın tekrar tekrar tüketilmesini içeren aşırı yeme ile karakterizedir (2). Aralıklı tıkinırçasına yeme, TYB, BN ve AN'nin alt tipi dahil olmak üzere birçok bulimik sendromun temel bir özelliğidir. Bu nedenle, özellikle aşırı yemenin altında yatan biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile yeme bozukluğunun tanımlanması, önlenmesi ve tedavisinde ilerleme sağlanabilir (5). Yeme bozukluklarının altında yatan biyolojik mekanizmalara ilişkin sınırlılıklar nedeniyle tedavi yöntemi tam olarak geliştirilememiştir. Ancak son yıllarda hem bağırsak mikrobiyomunun hem de bağışıklık sisteminin özellikle AN'nin gelişiminde ve kalıcılığında olmak üzere yeme bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklarda rol oynadığı bildirilmiştir (2,5-6).

Yeme bozukluklarının etiyolojisi, bozuklukların başlamasına ve devam etmesine izin veren predispozan, hızlandırıcı ve devam ettirici faktörlerin varlığı nedeniyle çok faktörlüdür. Son zamanlarda araştırmalar, mikrobiyotaya ve insan vücudunun farklı bölgelerinde bulunan 10^{14} mikrobiyal hücrenin bileşimine odaklanmıştır. "*Bacteroidetes*" ve "*Firmicutes*" adlı iki filum, tanımlanan bakteri popülasyonlarının yaklaşık %90'ını temsil eder, geri kalan %10'u ise esas olarak *Actinobacteria* ve *Proteobakterilerden* oluşur. Mikrobiyotanın bileşimi yaşam boyunca stabil olmayıp erken çocukluktan itibaren hızlı değişiklikler gösterir, yetişkinlikte durağanlaşır ve daha sonra yaşlılıkta bozulur. Bağırsak mikrobiyotasının yaşam boyu değişimine ve stabilitesine çeşitli faktörler [örn. yaş, cinsiyet, etnik

köken, coğrafi konum, çevre, iklim, doğum şekli, emzirme, süttten kesme, Beden Kütle İndeksi (BKI), egzersiz, sigara, alkol, uyuşturucular ve diyet] katkıda bulunur (7). İnsan bağırsak mikrobiyomu, konakçı metabolizmasında, vücut ağırlığının düzenlenmesinde, konakçının korunmasında, bağışıklık sisteminin geliştirilmesinde ve bağırsak-beyin etkileşiminde rol oynamaktadır (8). Bağırsakta bulunan mikroorganizmalar, çeşitli nöroaktif bileşiklerin üretimi yoluyla merkezi sinir sistemini ve dolayısıyla insan davranışını etkileyen "mikrobiyota-bağırsak-beyin" ekseninin bir parçasını temsil eder. Ayrıca bağışıklık sistemi hücreleri, bu nöroaktif maddelere yönelik reseptörlerle donatılmıştır (9).

Bağırsak sisteminin mikrobiyotası önemli bir antijen kaynağını temsil etmektedir. Bu antijenler bazı konak nöropeptidlerini ve nörohormonlarını taklit edebilir ve dolayısıyla bu bileşiklerle çapraz reaksiyona giren otoantikorların üretimini tetikleyebilir. Bu antikorların düzeyleri ve afinitelerinin anksiyete, depresyon, yeme ve uyku bozuklukları gibi nöropsikiyatrik durumlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yeme bozukluklarında mikrobiyota fonksiyonunun incelenmesi patogenetik mekanizmalara yeni bakış açıları getirebilir (9). Yapılan çalışmalarda, normal mikrobiyal bileşimdeki değişiklik ile oluşan disbiyozun, spesifik bir genetik duyarlılıkla ilişkili olduğunda yeme bozukluklarının gelişimine neden olabileceği (7,10) ve bağırsak disbiyozunun AN'deki ayırt edici özellikleri temsil edebileceği bildirilmiştir (11). Bununla birlikte; bulimia nervosa (BN) veya tıkinırçasına yeme gibi diğer yeme bozukluklarına odaklanan bir inceleme henüz bildirilmemiştir.

Beslenme rehabilitasyonu, yeme bozuklukları için temel odak noktalarından birisidir ve mikrobiyotanın kompozisyonunu önemli ölçüde etkileyerek disbiyozu azaltabilir. Mikrobiyotayı düzeltebilecek terapötik stratejiler arasında fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), prebiyotikler ve probiyotiklerin kullanımı önerilmektedir (7). Bu derlemede, bağırsak mikrobiyotası ile fizyolojik işlevler, hormonlar, nörotransmitterler, merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere yeme bozukluklarının gelişmesi ve sürdürülmesinde rol oynayan biyolojik süreçler arasındaki çift yönlü ilişki incelenmiştir.

Bağırsak Mikrobiyotası

İnsan vücudunda çeşitli sistemlerde kolonize olan çok sayıda ve farklı çeşitteki mikroorganizmalar, insan fizyolojisinin şekillenmesi, sürdürülmesi ve homeostazında aktif rol almaktadır. Gastrointestinal sistemde doğal olarak bulunan bakteriler, virüsler, ökaryotlar ve arkeler gibi mikrobiyal topluluklar bağırsak mikrobiyotasını oluşturur. Gastrointestinal sistemde yaşayan bakteri topluluğu toplam 10^{13} - 10^{14} tür mikroorganizmayı içerir ve bunların çoğunluğu *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* olmak üzere iki filumdan oluşur. Bağırsak mikrobiyotası, konakçılarının sindirim ve metabolik sistemlerinde önemli bir rol oynar, bağırsakta bir topluluk oluşturarak sinerjistik işlevleri sürdürürler. Bu bakteri topluluğunun genel dengesi bağırsağın homeostazisini belirler (12). Hayvan çalışmalarında, bağırsak mikrobiyota homeostazisindeki bozulmaların psikolojik hastalıklara ve bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açabileceği bildirilmiştir. Majör depresyonlu insanların

bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kemirgenlere naklinin yapıldığı bir çalışmada, kemirgenlerde depresif ve anksiyete benzeri davranışlar gözlemlenmiştir (13, 14). AN gibi yeme bozukluklarında metabolik, psikiyatrik ve bilişsel bozuklukların tümü söz konusu olduğundan bağırsak mikrobiyotasının rolü ve bunların modifikasyonlarının daha fazla dikkate alınması gerekir (14).

Bağırsak mikrobiyotasının sindirime ve besin metabolizmasına katıldığı, bağışıklık fonksiyonunu düzenlediği ve hastalık patofizyolojilerine neden olduğu bildirilmektedir. Diyet içeriği (özellikle diyet lifi), mikrobiyomun ve kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) gibi bakteriyel metabolitlerin ana belirleyicisidir (10). Bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimde gastrointestinal bakterilerin rolü ve mikrobiyotanın bileşimini değiştirmede diyetin önemi göz önüne alındığında psikobiyotiklerin önemli bir rolü olduğu vurgulanmaktadır. Diyet lifleri ve *Lactobacillus* ailesinin probiyotikleri olmak üzere farklı psikobiyotiklerin, bilişsel performans gibi farklı bilişsel işlevleri iyileştirdiği ve açlık tokluk mekanizmasında rol oynayan kortizol yanıtını azalttığı gözlemlenmiştir (15). Konakçı genetiği, etnik köken, yaş, çevresel mikrobiyal maruziyet, enfeksiyonlar, ilaçlar, kronik hastalıklar, stres, fiziksel egzersiz ve uyku gibi diğer birçok faktör de bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini etkileyebilir. Dolayısıyla yeme bozukluğu olan hastaların bağırsak mikrobiyomunun sağlıklı bireylerinkinden farklı olabileceği birçok potansiyel yol vardır (10). Bağırsak mikrobiyotası aynı zamanda karmaşık iki yönlü nöronal, endokrin ve immünolojik mekanizma sistemi olan bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla beyin fonksiyonunu da etkiler (16). Bağırsak-beyin ekseninin (bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişim) ve bağırsak mikrobiyomunun potansiyel olarak zihinsel ve bilişsel sağlık için önemli bir yol olabileceği bildirilmiştir. Bu iletişimin doğrudan vagus sinirinin uyarılması ve hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin (HPA) modülasyonu yoluyla ve aynı zamanda periferik olarak KZYA, nörotransmitterler ve bağışıklık metabolitlerinin üretimi yoluyla gerçekleştiği varsayılmaktadır (14).

Bağırsak Disbiyozu

Bağırsak disbiyozu, bağırsak mikrobiyotası bileşiminin konakçı için olumsuz sağlık etkilerine neden olabilecek şekilde bozulması anlamına gelir. Psikolojik stres, bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olarak bağırsak beyin eksenini aracılığı ile merkezi sinir sistemini etkileyebilir ve sonuç olarak konağın ruh halinde ve davranışında farklılıklara yol açar (16). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, stres altında bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların (tight-junction) bozulabileceği, bu durumun bağırsak bakterilerinin bağırsak bariyerinden dolaşım sistemine sızmasına ve inflamasyona yol açabileceği bildirilmiştir (17). Bağırsak geçirgenliğinin artması sonucu sistemik dolaşıma sızan proinflamatuvar sitokinlerin kan-beyin bariyerini geçerek nöroinflamasyona yol açabildiği ve böylece duygudurum bozuklukları dahil, çeşitli psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı artırabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (18,19). Bağırsak bakterileri aynı zamanda noradrenalin, serotonin, melatonin, GABA, histamin, asetilkolin gibi nörotransmitter maddeler üretirek de konağın merkezi sinir sistemini etkilemektedir (16). Serotonin sadece

beyinde değil, bağırsakta *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Enterococcus* cinsi bakteriler tarafından üretilmekte olup bağırsak hareketliliğinin yanı sıra bireyin ruh hali, iştah, uyku, bilişsel işlevleri ve gastrointestinal sistemdeki düz kas fonksiyonlarını düzenler ve sindirime yardımcı olur (9, 20). Değişen nörotransmitter aktivitesinin yeme bozuklukları olan kişilerde beslenme tutum ve davranışlarını etkilediği bilinmektedir. Serotoninin AN'li bireylerde kaygıyı azaltan bir davranış olan gıda kısıtlamasını teşvik ettiği ve serotonin sinyalinin azalmasının BN'de gözlenen aşırı yeme davranışına katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Dopamin ise *Bacillus* ve *Serratia* cinsi bakteriler tarafından üretilmektedir ve dopamin artışı, AN'de gıda alımının azalmasıyla, BN'de aşırı yeme ile ilişkilendirilmiştir (9).

Bağırsak disbiyozunun hem duygudurum bozuklukları hem de konağın iştahı ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, yeme bozuklukları patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir (16).

Bağırsak sağlığı için mikrobiyal türlerin çeşitliliği önemlidir (2). Tek bir ekolojik topluluktaki mikrobiyota çeşitliliği, α çeşitliliği olarak bilinir ve α çeşitliliğinin artması daha iyi sağlık durumu ile ilişkilendirilmiştir (20). Bunun aksine, α çeşitliliğinin azalması ve *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının artması, bağırsak geçirgenliğinin artması veya gastrointestinal problemler, inflamasyon ve çeşitli hastalık durumlarıyla nedensel olarak bağlantılı olan "sızdıran bağırsak" ile ilişkilendirilmiştir. Obez bireylerde, zayıf bireylerle karşılaştırıldığında mikrobiyal α çeşitliliğinde bir azalma olduğu bildirilmiştir (2). Bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinde, özellikle de bütirat üreten bakteri türlerindeki azalmanın anksiyete artışı, depresyon ve yeme bozukluğu psikopatolojisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Patojenik, simbiyotik veya kommensal türler arasındaki dengesizliği gösteren disbiyozun çeşitli mekanizmalar yoluyla yeme bozukluklarının gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir (7). Yeme davranışı ve zihinsel sağlık bağırsak disbiyozundan etkilendiğine göre bağırsak mikrobiyotası, yeme bozukluğunun önlenmesi ve tedavisinde gözden kaçan eksik bir parça olabilir.

Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksenini

Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini, bağırsak ile konakçının beyni arasındaki nöral endokrin ve immünolojik sistemler tarafından düzenlenen ve mikrobiyotanın önemli bir rol oynadığı çift yönlü iletişim sistemidir. Beyin-mikrobiyota iletişimi karmaşıktır ve çeşitli yollarla gerçekleştirilir. Bunlardan birisi enterik sinir sistemi (ESS) aracılığıyla gerçekleştirilen iletişimidir. Bu bağlantılar, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu doğrudan etkileyen gastrointestinal sistem (GİS) salgılarını, hareketliliğini, mukozal taşınmasını ve kan akışını kontrol eder. ESS, vagus siniri aracılığıyla merkezi sinir sistemine (MSS) bağlanır, böylece bağırsak mikrobiyotasından beyne ve sinir sisteminden bağırsak mikrobiyotasına doğrudan nörokimyasal sinyaller oluşturur. Beyni ve bağırsak mikrobiyotasını birbirine bağlayan çok sayıda molekül vardır (21). Hayvan çalışmalarında mikrobiyota yokluğunun kortizol salınımını kontrol eden HPA ekseninin anormal gelişimini tetiklediği gözlenmiştir (22). Bağırsak mikrobiyotası ayrıca BKI dengesi ve beslenme davranışında yer alan

peptitlerin ve hormon salınımının düzenlenmesinde rol oynar (21). Bazı mikrobiyota mikroorganizmalarının, bu moleküllerin salgılanması yoluyla konakçının beslenme alışkanlıkları ve duygusal davranışları üzerinde olumlu veya olumsuz bir etki yaratabileceği öne sürülmüştür (23). Aynı zamanda bakterilerin salgılanan hormonlar için reseptörleri vardır, böylece konakçının beyni ile bağlantı kurabilirler. Örneğin, *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria*, kaygı ve stresi azaltan nörotransmitter gama-aminobutirik asidi (GABA) sentezleme yeteneğine sahipken, *Escherichia*, *Bacillus* ve *Saccharomyces* norepinefrin üretir. Serotonin *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Enterococcus*'tan izole edilir. Dopamin ise *Bacillus* ve *Serratia*'nın metabolizmasının son ürünlerinden birisidir. Bağırsak mikrobiyotası beyinde çok sayıda yararlı etki gösterebilen KZYA olan bütiratı da üretir (21). Bunların yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının iştahı ve gıda tercihinin de kontrol ettiği ve HPA ekseninin metabolizmayı, duyguyu ve stresi düzenlediği ileri sürülmüştür (24). HPA ekseninin düzensizliğinin hem AN hem de BN'de rol oynadığı bildirilmiştir. AN, HPA ekseninin birincil düzenleyici hormonu olan kortikotropin salgılayan hormonun (CRH) aşırı salgılanmasından kaynaklanan bir fonksiyonel hiperkortizolizm durumu olarak kabul edilmektedir. Kortikotropin, AN'da açlık davranışına aracılık eden güçlü bir anoreksik ajandır. BN'de ise plazma kortizol seviyesinin düşmesinin sonucu olarak tokluk hissinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun tıknırcasına yeme davranışını şiddetlendirebileceği bildirilmektedir. HPA ekseninin açlık ve tokluk üzerindeki sonuçları nedeniyle yeme bozukluklarında predispozan bir faktör olabileceği düşünülmektedir (20).

Anoreksiya Nevroza ve Mikrobiyota Değişimi

AN, yetersiz beslenme (BKI <18,5 kg/m²), yoğun kilo alma korkusu ve beden algısında bozukluk ile karakterize bir yeme bozukluğudur. Anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik komorbiditeler sıklıkla görülmektedir. AN biyolojik, psikolojik, çevresel ve sosyal etkileri olan çok faktörlü bir hastalıktır. Son yıllarda yeme davranışı ve duygu durum bozukluklarının düzenlenmesinde bağırsak beyin ekseninin rolü daha iyi anlaşılmıştır (25). Bağırsak mikrobiyomunun, bağırsak-beyin eksenini yoluyla AN'nin temel ve komorbid özelliklerinde rol oynayan nörobiyolojik, bağışıklık ve inflammatuar yollara etki ettiği gözlemlenmiştir (10). Ayrıca, anorektik hastalarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin BKİ ve vücut kompozisyonu ile ilişkili olduğu ve yeniden beslenmeden sonra tamamen düzelmediği öne sürülmüştür (25).

AN'li bireylerde bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu araştıran çalışmalarda, AN'li bireylerde toplam bakteri sayısının daha az olduğu, çeşitliliğin ve bakteri türlerinin azaldığı bildirilmiştir. Özellikle, KZYA üreten bakterilerden *Firmicutes* *Eubacterium*'un, bütirat üreten *Roseburia*'nın, karbonhidratları fermente eden *Ruminococcus*'un ve *Lactobacillus* spp.'nin azaldığı gösterilmiştir (23, 26, 27). Bununla beraber, *Enterobacteriaceae* familyasından yüksek pro-inflammatuar potansiyele sahip bazı gram negatif bakteriler (*Salmonella*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* gibi) AN hastalarında daha fazla bulunmuştur (26, 27). AN'li hastaların, normal kilolu kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek *Actinobacteria* (çoğunlukla *Bifidobacteria*) (28), *Proteobakteri* ve *Enterobacteriaceae* seviyelerine sahip

olduğu gözlemlenmiştir (26). Ayrıca, AN hastalarının dışkılarında *Coriobacteriaceae* düzeylerinin de arttığı görülmüştür (29). Toplam 180 AN hastası ile yapılan sistematik bir incelemede kontrol grupları ile karşılaştırıldığında AN'li bireylerin mikrobiyomunda benzer α çeşitliliği olduğu gözlemlenmiştir. Bunların aksine AN gruplarında KZYA üreticilerinin (*Roseburia* gibi) varlığının azaldığı ve müsin parçalayan türlerin ve *Enterobacteriaceae* seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Bu sonuçlar AN'li kişilerde bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun bozulmasının yeme bozukluklarında önemli etkileri olabileceğini düşündürmektedir (14).

AN'li hastaların bağırsaklarında *Archaeon* *Methanobrevibacter smithii* konsantrasyonunun daha yüksek olduğu da belirlenmiştir (9, 16, 28, 30). *Methanobrevibacter smithii* mikrobiyal fermantasyonun etkinliğinde ve kişinin diyetinden elde edilen enerji veriminde önemli bir role sahiptir KZYA'ların üretimini etkiler (12). Besinlerin kaloriye metabolize edilme hızını başarılı bir şekilde artırmak için *Methanobrevibacter smithii* metandaki hidrojeni geri dönüştürmektedir (9, 16, 30). *Methanobrevibacter smithii*, mikrobiyal fermantasyonun verimliliğini arttırmada önemli bir rol oynar. *Methanobrevibacter smithii* artışının, çok düşük kalorili içeriğe sahip bir diyetten kalori ekstraksiyonunu optimize ederek ekstra kalorilerin çıkarılmasına olanak sağladığı varsayılmış (10, 30) ve AN hastalarının uyguladığı hipokalorik diyetlerde enerji kullanımının optimizasyonu ile ilişkilendirilmiştir (21). Ayrıca, *Methanobrevibacter smithii* artışının AN hastalarında sıklıkla görülen bir olgu olan kabızlık ile ilişkili olabileceği de bildirilmektedir. Bu tür olaylardan (kabızlık veya divertiküloz) muzdarip olan hastalarda metan üreten bakterilerde bir artış olduğu görülmüştür (30). Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve bileşimi aynı zamanda depresyon, anksiyete ve yeme bozukluğu psikopatoloji semptomlarıyla da ilişkilendirilmiştir. Mevcut araştırmalar, *Bacteroidetes*'e göre *Firmicutes*'in azalmasının, *Methanobrevibacter smithii* ve *Proteobakterilerin* artmasının AN ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir (21). Yeme bozukluklarında açlık ve yeniden beslenme sırasında meydana gelen diyet değişikliklerine ve bunu takip eden mikrobiyota değişikliklerine odaklanılan bir çalışmada, AN hastalarının yeniden beslenmesi aşamasında bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişikliklerde inflamasyona bağlı bağırsak bozukluklarıyla ilişkili olan *Ruminococcaceae* familyasında önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Ayrıca, AN hastalarında kilo restorasyonuna rağmen mikrobiyota kompozisyonunun sağlıklı karşılaştırma grubuna göre farklı olduğu bildirilmiştir (31).

AN'de ortaya çıkan açlık ve duygusal dengesizlik de bağırsak mikrobiyotasında çeşitli değişikliklere neden olabilir. AN'de açlığa bağlı stres ve artan kortizol, bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olabilir (8). Bağırsak mikrobiyomunda açlığın neden olduğu değişiklikler, aktiviteye dayalı anoreksi (ABA) kullanılarak akut ve kronik açlıktan ölen bir hayvan modelinde de gözlemlenmiştir. ABA, çalışan bir tekerleğe erişim yardımıyla gıda kısıtlaması ve hiperaktivite yoluyla kilo kaybını simüle eden AN'nin en yaygın kullanılan kemirgen

modelidir (6). ABA fareleri önemli miktarda (yaklaşık %20) kilo verdikten sonra, muskularis tabakasının kalınlığında azalma ve kolonun geçirgenliğinde önemli ölçüde artış olduğu tespit edilmiştir. AN için bir hayvan modelinde gözlemlenen bu değişiklikler, açlığın tetiklediği bağırsak bariyeri fonksiyon bozukluğunun da AN'nin patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (6). Başka bir çalışmada, ABA'lı erkek farelerin, iştahın düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan anoreksijenik bir nöropeptit olan α -melanosit uyarıcı hormonun (α -MSH) etkilerini taklit edebilen bağırsak mikrobiyal proteininin yüksek seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (32). Normalde bağırsak inflamasyonu ile ilişkili olan ve anoreksijenik nöronların aktivasyonu yoluyla iştahı baskılayan α -MSH'yi taklit eden bir antijen olan bakteriyel peptid kazeinolitik proteaz b'yi (ClpB) üretebilen *Enterobacteriaceae*'de bir artış gözlemlenmiştir (26). ClpB üretimi, yeme bozukluklarında tokluk ve anksiyete sinyallemede rol oynadığı bilinen α -MSH seviyeleri ile ilişkilidir (10). *Escherichia coli*'nin ClpB olarak bilinen α -MSH taklit eden bir proteinin salgılanması yoluyla, AN'nin yanı sıra BN ve TYB'de de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (12). Yeme bozukluğu olan kadın hastalarda, yeme bozukluğu envanteri 2 skoru (EDI-2) ile pozitif korelasyon gösteren yüksek ClpB düzeyleri tespit edilmiştir. Bu durum bakteriyel peptidlerin yeme bozukluklarında rol oynayabileceğini göstermektedir (21). Mikrobiyota transplantasyonunun yapıldığı bir çalışmada ise AN'li dört bireyin ve dört sağlıklı kontrolün dışkı mikrobiyomu mikropsuz farelere aktarılmış ve kilo alımı ve davranıştaki değişiklikler ölçülmüştür. AN hastalarından mikrobiyota alan farelerde, sağlıklı kontrollerden mikrobiyota alan farelere kıyasla gıda alımında azalma ve kilo alımında bozulma gözlemlenmiştir. AN'li bireylerden dışkı mikrobiyomu nakli alan fareler ayrıca kontrollere göre artan kaygı ve kompulsif benzeri davranışlar sergilemişlerdir. Bu durum, bağırsak disbiyozunun AN patolojisinin kritik bir aracısı olduğunu ve dolayısıyla AN semptomlarını iyileştirmek için doğrudan hedef alınabileceğini göstermektedir (33). Yapılan bir çalışmada AN'li hastada, akraba olmayan sağlıklı bir kadın donörden alınan dışkı mikrobiyomu nakli sonrasında kilo alımında önemli bir iyileşme gözlemlenmiştir (34). Fekal mikrobiyota naklinin, gıda alımında eşzamanlı bir artış olmadan vücut ağırlığını/yağlanma oranını artırması, yeme bozukluğu olan kişilerde yeniden beslenmenin zor olması nedeniyle önemli tedavi etkilerine sahiptir (2). Özetle AN, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük mikrobiyal çeşitlilik, taksonomik farklılıklar ve bağırsak mikrobiyal disbiyozisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu disbiyozun aynı zamanda depresyon ve yeme bozukluğu psikopatolojisiyle de bağlantılı olduğu bildirilmiştir (8, 9, 29). Ek olarak AN'nin özelliği olan belirgin kilo kaybı, daha düşük leptin seviyelerine ve daha yüksek ghrelin seviyelerine yol açar. Bu gözlemler, bağırsak mikrobiyotasının yeme bozukluğu olan bireylerin beslenme davranışlarında rol oynayabileceğine ilişkin potansiyel ipuçları da sağlayabilir (22).

Bulimia Nervosa ve Tıkanırcasına Yeme Bozukluğunda Mikrobiyota Değişimi

BN ve TYB, çoğu insanın benzer koşullar altında tüketebileceğinden çok daha fazla miktarda yiyecek yeme

ve tüketilen yiyecek miktarı üzerinde kontrol kaybı hissinin eşlik ettiği aşırı yeme atakları ile karakterize bozukluklardır (3). BN'de, TYB'den farklı olarak tıkanırcasına yeme epizotları, kusmayı tetikleyen aktiviteler, çok yoğun egzersiz veya laksatif kullanımı gibi telafi davranışları gözlemlenmektedir. BN ve TYB'nin etiyojisi multifaktöriyel olup psikolojik faktörlerin etkisi ön plandadır. Yeme bozukluklarının seyrini etkileyen faktörlerde açlığı ve tokluğu düzenleyen hormonların yanı sıra duygudurum ve anksiyeteden sorumlu nörotransmitterlerin rolü de önemlidir. Çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ile iştah, ruh hali ve vücut bileşiminin düzenlenmesi arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (16). BN'li bireylerde iştah düzenleme mekanizmalarının, mikrobiyotadaki değişiklikler tarafından modüle edildiği bildirilmiştir (7). TYB sıklıkla çok sayıda komorbidite ile özellikle obeziteyle ilişkilidir. AN'ye benzer şekilde, TYB ilişkili obezitede mikrobiyotanın sağlıklı, normal kilolu kişilerle karşılaştırıldığında farklılık gösterdiği bildirilmiştir (7, 29). Hem düşük kilolu hem de obez hastalarda bağırsak mikrobiyotasında daha düşük bir α çeşitliliği olduğu gözlemlenmiştir (29). Fazla kilolu ve obez hastalarda IgG'nin α -MSH'ye karşı çapraz reaktivite (AN'ye benzer ancak zıt bir mekanizma) gösterdiği hipotezi öne sürülmüştür. *Escherichia coli* (*E.coli*) tarafından üretilen ClpB, α -MSH'yi "taklit etme" yeteneğine ve bir otoimmün yanıtı uyarma kapasitesine sahiptir. Bu bakteriyel ClpB ile yeme bozuklukları arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. BN ve TYB'deki ClpB konsantrasyonu, α -MSH'ye karşı otoantikorların üretimini uyarır. ClpB'nin farklı bağlanması, BN ve TYB hastalarındaki psikolojik özelliklerle, özellikle de daha fazla anksiyete, depresyon ve yüksek EDI-2 toplam puanıyla ilişkilendirilmiştir; bu durum bakteriyel ClpB ile yeme bozukluğu patofizyolojisi arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. α -MSH'ye karşı IgG otoantikorları, IgG/ α -MSH immün kompleksini oluşturur (35). Bu mekanizma hem AN hem de BN'de vurgulanmıştır. Bu nedenle, BN hastalarında immün kompleksi oluşturan IgG'nin epitop değişimi, "tokluk" etkisinden ziyade "açlık" ortaya çıkartır (36). α -MSH otoantikorlarının bu çapraz reaktivitesi, beslenme davranışını düzenleyen melanokortin sisteminin modülasyonu yoluyla AN'den BN'ye veya TYB'ye veya tam tersi yönde yeme bozuklukları arasındaki geçiş olasılığını da açıklayabilir (7).

Bağırsak Mikrobiyotasının ve Kzya'ların Vücut Ağırlığı Regülasyonuna Etkisi

Obez kişilerde, normal vücut ağırlığına sahip kişilere göre *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* bakterilerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum, mikrobiyotanın obezite patofizyolojisine katkıda bulunduğunu göstermektedir (16). Obez farelerden alınan dışkının, steril ortamlarda doğup büyüyen mikropsuz farelere nakledilmesi obeziteye yol açarak bağırsak mikrobiyotasının kilo düzenlemesinde nedensel bir rol oynadığını kanıtlanmıştır (37). Bu etki, obez bireylerdeki bazı bağırsak mikrobiyotasının, zayıf bireylerin bağırsak mikrobiyotasına kıyasla aynı miktardaki gıdadan daha fazla enerji elde edebilmesiyle açıklanmıştır. *Bacteroidetes* türlerinin bolluğunun düşük kilolu, normal kilolu ve fazla kilolu katılımcılarda BKİ ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda,

düşük kilolu AN hastalarında *Bacteroidetes*'in azaldığı ve kilo rehabilitasyonu sırasında normale döndüğü gözlemlenmiştir. TYB'ye sıklıkla obezite eşlik ettiği için bağırsak mikrobiyotasının rolünün benzer olduğu bildirilmektedir (8).

Bağırsak bakterileri, diyet lifi ve sindirilmemiş karbonhidratları fermente ederek bütirat, asetat ve propiyonat olmak üzere KZYA'ler üretir. Obez ve aşırı kilolu kişilerde KZYA düzeylerinde artış gözlemlenmiştir. KZYA'lar, inflamasyondan enerji homeostazisine kadar değişen fonksiyonları modüle eden yollarda nörotransmitterler olarak görev yapar. Ayrıca KZYA'lar, iştahın düzenlenmesini de etkilemektedir (16). Bir çalışmada, propiyonatin kolon hücrelerinden PYY ve GLP-1 nöropeptitlerinin salınımını önemli ölçüde uyardığı, bunun da enerji alımını (iştahı) bastırdığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada 24 hafta boyunca uygulanan propiyonat takviyesinin kontrol grubuna göre kilo alımını durdurduğu ve insülin direncini önlediği gösterilmiştir (38). AN hastalarının lif ve dirençli nişasta içeriği düşük bir diyetle yeniden beslenme tedavisi sırasında bağırsak bakteri sayısında ve KZYA konsantrasyonunda azalma olduğu gözlemlenmiştir (16). İştah düzenlemesinde yararlı rolünün yanı sıra KZYA'ların enerji homeostazisi düzenlemesine de dahil olduğu ileri sürülmüştür (7). Bağırsak ve MSS arasındaki güçlü entegrasyon nedeniyle bağırsak mikrobiyotası, psikolojik süreçleri ve zihinsel sağlığı da düzenleyebilir. KZYA, ruh hali düzenleyicileri olarak gösterilen GLP-1 ve ghrelin dahil olmak üzere beslenme hormonlarının düzenlenmesinde doğrudan rol oynar (12). Obez ve fazla kilolu kişilerde ise KZYA düzeylerinin arttığı, AN hastalarında ise asetat ve propiyonat KZYA seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak KZYA'nın konakçı metabolizması ve iştah üzerinde bir rolü olduğu, ancak bu etki mekanizmasının henüz bilinmediği bildirilmektedir (9). KZYA'ların iştah ve enerji metabolizması üzerindeki önemi, KZYA modülasyonunun yeme bozukluklarını önlemek veya ortadan kaldırmak için yeni beslenme hedefi olarak düşünülmektedir (7).

SONUÇ

Mikrobiyota homeostazisi, bağırsak ve beyin arasındaki sağlıklı bir iletişim ağı için gereklidir. Mikrobiyotanın çeşitli mekanizmalar aracılığı ile iştah, açlık, tokluk, vücut ağırlığı regülasyonu ve yeme davranışı üzerine etkilerinin olduğu açıktır. Disbiyoz bağırsak inflamasyonunu teşvik edebilir, bağırsak geçirgenliğini değiştirebilir ve açlık/tokluk düzenleme merkezinde bağırsaklık reaksiyonlarını tetikleyerek yeme bozukluklarının patofizyolojik gelişimine katkıda bulunabilir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi antibiyotikler, probiyotikler, prebiyotikler ve dışkı mikrobiyotası nakli ile modüle edilebilir. Probiyotik takviyesinin fonksiyonel ve inflamatuvar bağırsak bozuklukları olan hastalarda bağırsak fonksiyonunu iyileştirdiği gözlemlenmiştir (16,39). Yeterli miktarlarda tüketildiğinde psikiyatrik bozukluğu olan bireylerde yararlı etkiler sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan psikobiyotikler, yeme bozukluğu olan hastalarda mikrobiyotadan kaynaklı iştah, vücut ağırlığı, yeme davranışı gibi alanlarda görülen bozulmaların iyileştirilmesinde ek yararlar sağlayabilir (40). Probiyotik kullanımı hastalarda karın ağrısını azaltır.

Karın ağrısının olmaması hastanın diyet tedavisine uyumunu arttırabilir (16). Mikrobiyal dengenin sağlanması yeme bozuklukları için olası bir tedavi hedefi olabilir. Yeme bozukluklarında mikrobiyotanın terapötik ve önleyici rolünü daha iyi anlayabilmek için kapsamlı gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: F.Ö.A., Tasarım: F.Ö.A., G.D., A.Ö., Literatür Taraması: F.Ö.A., Makale Yazımı: F.Ö.A., Eleştirel İnceleme: G.D., A.Ö.

KAYNAKLAR

1. Külcü A, Önal Ö. Microbiota awareness scale validity and reliability study. Medical Journal of Süleyman Demirel University. 2022;29(2):205-12.
2. Butler MJ, Perrini AA, Eckel A. The role of the gut microbiome, immunity, and neuroinflammation in the pathophysiology of eating disorders. Nutrients. 2021;13(2):500.
3. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
4. Mikhail ME, Culbert KM, Sisk CL, Klump KL. Gonadal hormone contributions to individual differences in eating disorder risk. Current Opinion in Psychiatry. 2019;32(6):484.
5. Rantala MJ, Luoto S, Krama T, Krams I. Eating disorders: an evolutionary psychoneuroimmunological approach. Front Psychol. 2019;10:2200.
6. Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Baines J. Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017;26(9):1031-41.
7. Carbone EA, D'Amato P, Vicchio G, De Fazio P, Segura-Garcia C. A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. European Psychiatry. 2021;64(1):2.
8. Seitz J, Trinh S, Herpertz-Dahlmann B. The microbiome and eating disorders. Psychiatric Clinics. 2019;42(1):93-103.
9. Roubalová R, Procházková P, Papežová H, Smitka K, Bilej M, Tlaskalová-Hogenová H. Anorexia nervosa: gut microbiota-immune-brain interactions. Clin Nutr. 2020;39(3):676-84.
10. Ruusunen A, Rocks T, Jacka F, Loughman A. The gut microbiome in anorexia nervosa: relevance for nutritional rehabilitation. Psychopharmacology. 2019;236:1545-58.
11. Di Lodovico L, Mondot S, Dore J, Mack I, Hanachi M, Gorwood P. Anorexia nervosa and gut microbiota: a systematic review and quantitative synthesis of pooled microbiological data. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021;106:110114.
12. Mason BL. Feeding systems and the gut microbiome: gut-brain interactions with relevance to psychiatric conditions. Psychosomatics. 2017;58(6):574-80.
13. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: depression-

- associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016;82:109-18.
14. Rocks T, West M, Hockey M, Aslam H, Lane M, Loughman A, et al. Possible use of fermented foods in rehabilitation of anorexia nervosa: the gut microbiota as a modulator. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;107:110201.
 15. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;137:105640.
 16. Herman A, Bajaka A. The role of the intestinal microbiota in eating disorders—bulimia nervosa and binge eating disorder. *Psychiatry Res.* 2021;300:113923.
 17. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan T. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience.* 2010;170(4):1179-88.
 18. Doney E, Cadoret A, Dion-Albert L, Lebel M, Menard C. Inflammation-driven brain and gut barrier dysfunction in stress and mood disorders. *Eur J Neurosci.* 2022;55(9-10):2851-94.
 19. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation?. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):578.
 20. Terry SM, Barnett JA, Gibson DL. A critical analysis of eating disorders and the gut microbiome. *J Eat Disord.* 2022;10(1):154.
 21. Mendez-Figueroa V, Biscaia JM, Mohedano RB, Blanco-Fernandez A, Bailen M, Bressa C, et al. Can gut microbiota and lifestyle help us in the handling of anorexia nervosa patients?. *Microorganisms.* 2019;7(2):58.
 22. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. In: Lyte M, Cryan F, editors. *Microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease.* New York (NY): Springer New York; 2014. p. 177-94.
 23. Morita C, Tsuji H, Hata T, Gondo M, Takakura S, Kawai K, et al. Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa. *PloS one.* 2015;10(12):e0145274.
 24. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays.* 2014;36(10):940-9.
 25. Tirelle P, Breton J, Kauffmann A, Bahloul W, l'Huillier C, Salameh E, et al. Gut microbiota depletion affects nutritional and behavioral responses to activity-based anorexia model in a sex-dependent manner. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2734-44.
 26. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, et al. Microbiota in anorexia nervosa: the triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179739.
 27. Hanachi M, Manichanh C, Schoenenberger A, Pascal V, Levenez F, Cournède N, et al. Altered host-gut microbes symbiosis in severely malnourished anorexia nervosa (AN) patients undergoing enteral nutrition: an explicative factor of functional intestinal disorders?. *Clinical Nutrition.* 2019;38(5):2304-10.
 28. Mack I, Cuntz U, Grämer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwiertz A, et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles and gastrointestinal complaints. *Sci Rep.* 2016;6(1):26752.
 29. Möckl S, Lackner S, Müller W, Gorkiewicz G, Kashofer K, Oberascher A, et al. Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *Int J Eat Disord.* 2017;50(12):1421-31.
 30. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PloS One.* 2009;4(9):e7125.
 31. Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM, et al. The intestinal microbiota in acute anorexia nervosa and during renourishment: relationship to depression, anxiety, and eating disorder psychopathology. *Psychosom Med.* 2015;77(9):969.
 32. Dominique M, Legrand R, Galmiche M, Azhar S, Deroissart C, Guérin C, et al. Changes in microbiota and bacterial protein caseinolytic peptidase B during food restriction in mice: relevance for the onset and perpetuation of anorexia nervosa. *Nutrients.* 2019;11(10):2514.
 33. Hata T, Miyata N, Takakura S, Yoshihara K, Asano Y, Kimura-Todani T, et al. The gut microbiome derived from anorexia nervosa patients impairs weight gain and behavioral performance in female mice. *Endocrinology.* 2019;160(10):2441-52.
 34. de Clercq NC, Frissen MN, Davids M, Groen AK, Nieuwdorp M. Weight gain after fecal microbiota transplantation in a patient with recurrent underweight following clinical recovery from anorexia nervosa. *Psychother Psychosom.* 2019;88(1):58-60.
 35. Breton J, Legrand R, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2016;49(8):805-8.
 36. Fetissov SO, Hökfelt T. On the origin of eating disorders: altered signaling between gut microbiota, adaptive immunity and the brain melanocortin system regulating feeding behavior. *Current Opinion Pharmacology.* 2019;48:82-91.
 37. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-31.
 38. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015;64(11):1744-54.
 39. Lam YY, Maguire S, Palacios T, Caterson ID. Are the gut bacteria telling us to eat or not to eat? Reviewing the role of gut microbiota in the etiology,

disease progression and treatment of eating disorders. *Nutrients*. 2017;9(6):602.

40. Binda S, Annie T, Umar Haris I, Ola K, Mélanie B, Vincent T, et al. Psychobiotics and the microbiota–gut–brain axis: where do we go from here? *Microorganisms*. 2024;12(4):634.

Exploring miRNA Inhibiting Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis: Insights from Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Studies – A Traditional Review

Doga KORUYUCU ¹, Birsen CAN DEMİRDOĞEN ¹

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease in which immune cells attack the central nervous system (CNS) and cause degeneration of the myelin sheath. Although disease-modifying therapies are commonly used in the treatment of MS, these therapies cannot fully prevent or reverse the course of neurological deterioration. Furthermore, the response of patients with MS to these drugs may vary from person to person and over time. Therefore, the demand for new and more effective treatments continues. MicroRNAs (miRNAs) have the potential to alter biological processes that lead to various diseases. Hence, dysregulated miRNA levels are thought to be associated with the pathogenesis of MS. Considering the regulatory role of miRNAs in both the CNS and immune response, many studies have proposed them as potential new therapeutic targets for MS in addition to being potential biomarkers. In this traditional review, the primary focus is on miRNA-based therapeutic approaches, followed by a compilation of studies that utilized miRNA therapy to inhibit upregulated miRNAs in the animal model of MS, known as Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE).

Keywords: miRNA; multiple sclerosis; therapy; experimental autoimmune encephalomyelitis.

Multipl Skleroz için miRNA İnhibisyonuna Yönelik Terapötik Stratejilerin Keşfi: Deneysel Otoimmün Ensefalomiyelit Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular- Geleneksel Bir Derleme

ÖZ

Multipl skleroz (MS), bağışıklık hücrelerinin merkezi sinir sistemine (MSS) saldırarak miyelin kılıfın dejenerasyonuna yol açtığı kronik bir enflamatuvar hastalıktır. MS tedavisinde sıklıkla hastalığı modifiye edici tedaviler kullanılmakla birlikte, bu yaklaşımlar nörolojik bozulmanın seyrini tamamen durdurmakta veya geri çevirmekte yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, MS'li bireylerin bu tedavilere verdiği yanıt hem kişiden kişiye hem de zaman içinde değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle, daha etkili ve hedefe yönelik yeni tedavi stratejilerine olan ihtiyaç devam etmektedir. MikroRNA'lar (miRNA'lar), çeşitli hastalıklara neden olan biyolojik süreçleri değiştirme potansiyeline sahip küçük düzenleyici RNA molekülleridir. MS patogeneğinde düzensiz miRNA ekspresyonunun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. miRNA'ların hem MSS hem de bağışıklık sistemindeki düzenleyici etkileri göz önünde bulundurulduğunda, birçok çalışma bu molekülleri yalnızca potansiyel biyobelirteçler olarak değil, aynı zamanda terapötik hedefler olarak da önermiştir. Bu geleneksel derlemede, öncelikle miRNA inhibisyonuna yönelik tedavi yaklaşımları ele alınmış; ardından, MS'in deneysel hayvan modeli olan deneysel otoimmün ensefalomiyelit (DOE) kapsamında, aşırı ifade edilen miRNA'ların terapötik inhibisyonunu değerlendiren çalışmalar derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: miRNA; multipl skleroz; tedavi; deneysel otoimmün ensefalomiyelit.

¹ TOBB University of Economics and Technology, Department of Biomedical Engineering, Ankara, Turkey

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Birsen CAN DEMİRDOĞEN e-mail: birsencan.demirdogen@gmail.com
Geliş Tarihi / Received: 25.11.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 12.06.2025



INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic and inflammatory disorder characterized by the dysregulation of the immune system, leading to the targeted attack and demyelination of the central nervous system (CNS) by immune cells (1). MS currently affects 2.9 million people worldwide according to the MS International Federation (2). Neurological dysfunctions, including optic neuritis, motor weakness, numbness, and dizziness manifest subsequent to neuronal demyelination and axonal damage within inflammatory lesions located in the gray and white matter of the brain and spinal cord (1). Although the exact cause of MS is unknown, it is thought that both genetic and environmental factors, including Epstein-Barr virus infection, smoking, and vitamin D deficiency contribute to the risk of the disease (3). There are four defined clinical courses identified in MS. Clinically isolated syndrome (CIS) which is considered a precursor to MS in some cases, refers to a single episode of neurological symptoms caused by inflammation or demyelination in the CNS. These symptoms typically last for at least 24 hours and are not attributable to other known causes. The most common disease course observed is relapsing-remitting MS (RRMS), which affects approximately 85% of the patients with MS. RRMS exhibits periods of symptom aggravations, known as relapses, occurring at irregular intervals, followed by complete or partial neurological recovery. Approximately half of the RRMS patients later develop secondary progressive MS (SPMS) characterized by continuous permanent deterioration with or without relapses. Compared to SPMS, patients with primary progressive MS (PPMS) experience continuous disability progression from the onset without any relapses (1,4).

Treatments currently used for MS can be divided into MS-specific disease-modifying therapies (DMT) and symptomatic treatments that are not specific to MS. DMTs are employed to slow the progression of the disease by reducing inflammation, while symptomatic treatments aim to promptly prevent CNS-related symptoms caused by nerve impairment (3,5). Unfortunately, currently used DMTs cannot completely prevent or reverse the progression of neurological degeneration (5). Moreover, the treatment response of patients to these drugs varies between individuals and all the DMTs have negative side effects with differing degrees of severity. Additionally, the ratio between the benefits and risks of a DMT can change over the course of time, and these drugs are shown to be more effective for RRMS patients while continuing to be insufficient for progressive courses of MS (4). Therefore, there remains a significant need for new and more effective therapeutic drugs.

MicroRNAs (miRNAs), pivotal epigenetic modulators, are non-coding, single-stranded RNAs ranging between 18-25 nucleotides in length. They regulate gene expression post-transcriptionally by either causing degradation of mRNA or inhibit translation (6). Approximately 30% of protein-

coding human genes are modulated by miRNAs, thereby playing crucial roles in many biological functions. One such critical role involves the regulation of immune system response, wherein miRNAs control the differentiation and development of immune cells as well as antibody production (6,7). Another essential function occurs within the CNS where over fifty percent of miRNAs are expressed. Here, miRNAs regulate the differentiation of neurons and other CNS cells, as well as the process of myelination (8). Henceforth, dysregulation in miRNA levels may cause alterations in biological processes, contributing to various diseases including neurodegenerative conditions such as MS (6).

Likewise, the regulation of genes through various miRNAs can determine susceptibility to certain diseases and the extent of disease severity (8). Given the need for novel drugs for MS and miRNAs affecting both CNS and immune response, numerous studies propose specific miRNAs as promising therapeutic targets for MS, as well as potential biomarkers (6,9,10).

This narrative review provides a comprehensive overview of the therapeutic approaches utilizing diverse miRNAs and explores research aimed at lowering elevated miRNA levels in a well-established *in vivo* mice model of MS known as experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) (11).

miRNA Biogenesis

miRNAs are first generated with RNA Polymerase II from DNA as double-stranded primary miRNA (pri-miRNA) which is processed into hairpin-shaped precursor miRNA (pre-miRNA, 60-70 nucleotides) by Drosha ribonuclease enzyme and DiGeorge critical region 8 (DGCR8) in the nucleus. The pre-miRNA is then exported out of the nucleus into the cytoplasm with exportin-5 activity, where Dicer transforms it into a double-stranded miRNA duplex (about 22 nucleotides) by cleaving the circular end of the pre-miRNA. One of the strands, called guide miRNA, binds to the Argonaute (AGO) protein within the RNA-induced silencing complex (RISC). This complex uses the seed sequence of the guide miRNA to target the specific mRNA by base pairing with the 3' UTR of the target mRNA (9,10). Moreover, miRNAs can enter body fluids such as blood upon their release from cells; this group of miRNAs is referred to as circulating miRNAs (Fig. 1) (12).

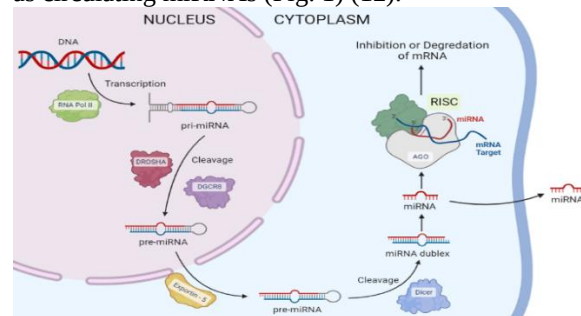


Figure 1. MiRNA biogenesis, pri-RNA: primary miRNA, pre-RNA: precursor miRNA, RNA Pol II: RNA Polymerase II, RISC: RNA-induced silencing complex (Created with BioRender)

The degree of complementarity between the seed sequence and the target mRNA determines which of the two RISC mechanisms will be activated. If the miRNA and mRNA are perfectly paired, mRNAs are degraded upon activation of the RNA-mediated interference pathway. In the second exhibit regulatory control over multiple protein-coding genes and could affect various pathways (7).

Therapeutic Approaches for miRNA Treatment

With the understanding of the pivotal function of miRNAs in numerous biological processes and human diseases, the idea of a treatment targeting miRNAs has attracted significant interest across different studies for various diseases (13,14). The pioneering therapy based on miRNAs known as miravirsin was an inhibitor of miR-122 constructed using locked nucleic acid technology to treat

hepatitis C viral infections (15). The success of miravirsin in phase I and phase IIa clinical trials have paved the way for miRNAs as treatment targets and development for different approaches (16). These approaches aim to either inhibit or replenish the miRNA activity (Figure 2). There are four different approaches for the downregulation of miRNAs: anti-miR, miRNA sponge, miRNA masking, and small molecule inhibitors. On the other hand, to replenish the downregulated miRNAs of interest another approach called miRNA mimics is employed.

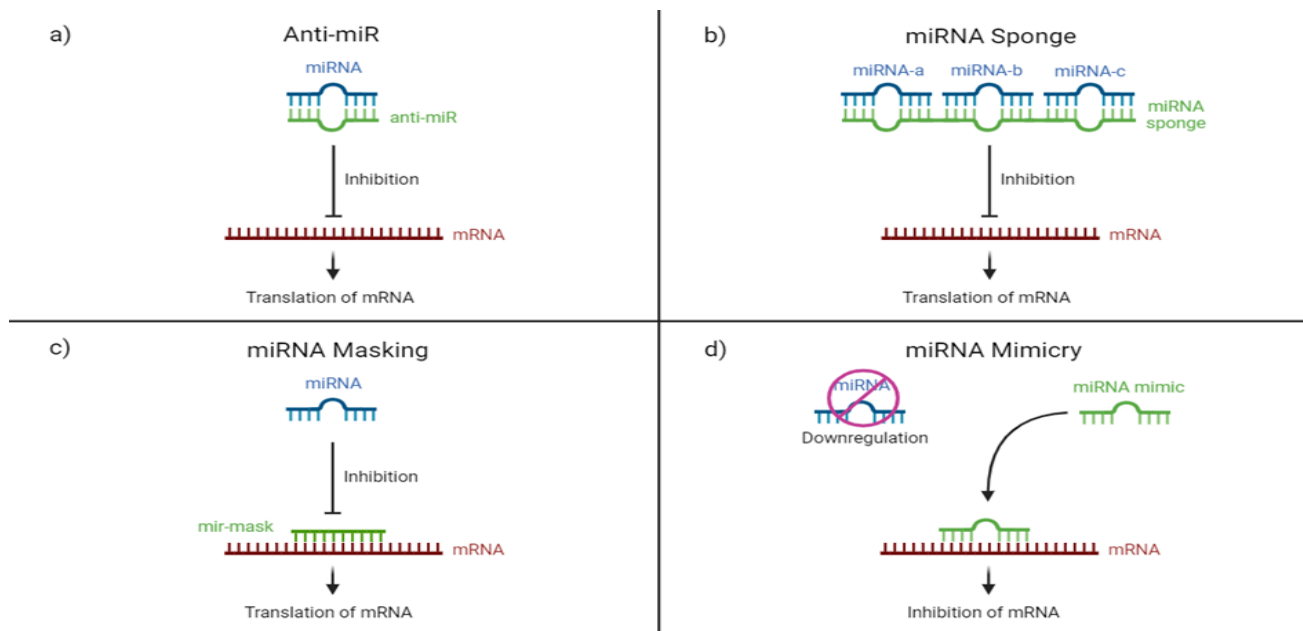


Figure 2. Different therapeutic nucleic acids for miRNAs a) Anti-miR: antagomir b) miRNA sponge c) miRNA masking d) miRNA mimicry (Created with BioRender)

One of the approaches called anti-miR (antagomir) is an antisense oligonucleotide that inhibits the function of miRNA by preventing its binding to its target mRNA; even some could trigger miRNA degradation. It binds to its target miRNA due to being completely complementary to miRNA (13,17). Chemical modifications can be introduced to anti-miRs. Examples of these modified anti-miRs include 2'-O-methyl anti-miR, 2'-O-methoxyethyl anti-miR, and locked nucleic acids (LNAs) (13). LNAs, in particular, provide several benefits encompassing improved thermal stability, enhanced resistance to nucleases, and decreased toxicity (13,18). Notably, LNAs obviate the necessity for the use of delivery vectors and their enhanced binding affinity to the miRNA of interest makes them a more appealing choice (13). Another anti-miR approach is Tough Decoy (TuD) which acts as competitive decoy. It has a hairpin structure containing

multiple binding sites. The multiplicity of binding sites allows for more miRNA to bind, increasing binding efficiency and miRNA silencing capacity. The loop in the hairpin structure improves durability by providing resistance to nucleases (19). As a result, TuD can be a potential therapeutic approach in diseases caused by dysregulated miRNA.

miRNA sponges contain multiple binding sites which are complementary to target miRNAs, acting as decoys for miRNAs to bind to. Upon introduction to the cells, multiple binding sites provide simultaneous inhibition of several miRNAs and allow the expression of corresponding mRNA of target miRNA (13,17). Furthermore, it is possible to design miRNA sponges with heptameric seed sequences as binding sites to suppress a miRNA family exhibiting heightened expression (13). This design possibility is an advantage over anti-miRs because the

complementary site of anti-miRs extends beyond the common seed sequence for effective targeting making anti-miRs specific for a single miRNA (20).

Unlike anti-miRs and miRNA sponges that target miRNA, the miRNA masking approach targets the 3' UTR of mRNA with a 2'-O-methyl modified single-strand oligoribonucleotide molecule. This molecule, termed miR-mask, prevents miRNA attachment by perfectly binding to the miRNA binding site within the target mRNA and inhibits the miRNA activity in a competitive manner. A miR-mask exhibits a strong binding affinity to the endogenous target mRNA of the miRNA, thereby establishing a mechanism that effectively avoids off-target outcomes (13,18).

Small molecule inhibitors, unlike other approaches, inhibit miRNAs by disturbing miRNA biogenesis. They can affect at least three steps of miRNA biogenesis. The first two interfere with the transcription or RISC assembly and the third is interrupting the RISC-mRNA interaction (14).

Since miRNAs are downregulated in some diseases, another therapeutic approach is to replenish the miRNA expression with miRNA mimics. These mimics are synthetic double stranded small RNAs that imitate the miRNA duplex, as such, one strand acts as a guide miRNA and triggers mRNA degradation by binding to mRNA while the other strand called the passenger strand is degraded (12-14). In certain instances, the passenger strand could exhibit an undesirable propensity to bind to mRNAs resulting in unintended and potentially adverse effects. Moreover, it is noteworthy that miRNA mimics can be chemically modified to enhance stability and decrease the immune response, just like anti-miRs (12).

Additionally, there are studies using small interfering RNA (siRNA) and short hairpin RNA (shRNA) for modulating the expression of miRNAs (21). siRNA is suitable for specific medical conditions due to being easy to manufacture and having a temporary effect per dose. On the other hand, shRNA optimized by the endogenous processing machinery enables enduring effects and high potency with a small quantity of copies while having fewer side effects, especially when embedded in miRNA scaffolds (22).

Direct delivery into the circulation of miRNA mimics or inhibitors is hindered by degradation from RNases in the bloodstream, even when chemically modified. Additionally, these molecules may be taken up by non-target organs, leading to off-target effects. The dense extracellular matrix in certain tissues can also act as a physical barrier, making it more difficult for these molecules to enter cells (12). Therefore, other delivery strategies are being explored.

All these molecules can be introduced into cells through various delivery methods: lentiviral vectors (LV), nanoparticles, and exosomes (23). The disease pathologies and characteristics of the target tissues should be considered for the selection of an appropriate delivery

method (17). LVs are highly efficient in the delivery of genes because viruses can be packed with multiple miRNA mimics or anti-miRs, but they carry the risk for triggering the host immune response, limiting its clinical usage (13,14). Progress in materials science has enabled the development of nanoparticles for miRNA therapeutics applications. These particles often contain positively charged domains, allowing efficient binding of negatively charged miRNA mimics or inhibitors to the carrier and they protect the encapsulated molecules from degradation (12,17). An advantage of nanoparticles is the opportunity of surface coatings with molecules for targeting specific tissues or cell types (17). They are increasingly used to target immune cells. Exosomes also have been proposed to be used in miRNA therapeutics delivery. Exosomes are already used by CD4⁺ regulatory T (Treg) cells to deliver miRNAs to other T cell subsets *in vivo*, during inflammatory conditions (23). Momen-Heravi et al. (24) have suggested that exosomes derived from B cells might be effective in the delivery of miR-155 mimics and inhibitors. In this study, exosomes derived from murine B cells loaded with miR-155 inhibitors successfully delivered their contents to both mouse hepatocytes *in vitro* and mouse liver *in vivo* (24).

Multiple Sclerosis Pathogenesis

The distinctive pathological feature of MS is the demyelination areas called lesions which occur in the CNS (brain and spinal cord) and the optic nerve, in both white and grey matter (4). Ongoing research related to MS suggests that immunopathology plays a major role in the demyelination process, especially the infiltration of immune cells causing inflammation in CNS is demonstrated to be the primary cause (3,7). The pathological process of MS is associated with the breakdown of the blood-brain barrier via cytokines and chemokines, infiltration of immune cells, demyelination followed by oligodendrocyte loss, gliosis, and axonal degeneration (4). The adaptive immune response is initiated with T lymphocytes binding to antigen-presenting cells (APCs) which include B cells, microglia, dendritic cells, and macrophages (5,25). With the cytokines produced by APCs, CD4⁺ T cells differentiate into T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2), and T helper 17 (Th17) which are capable of releasing certain cytokines (25). Th1 cells induce interferon gamma (IFN γ) and type II interferon and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) which are proinflammatory and crucial for both adaptive and innate immunity due to their ability to suppress differentiation of Th2 cells. On the other hand, Th2 cells produce anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-13). Th17 is another type of CD4⁺ T cells that facilitate inflammation in MS via its cytokines (IL-17, IL-21, IL-22, and IL-26) (5,25). After the migration of Th1 and Th17 cells into CNS, the observation of demyelination with axonal loss begins (5). These three subtypes of CD4⁺ T cells are regulated by Treg cells. Even though Treg cells preserve their number in

patients with MS compared to healthy people, their functionality is diminished (5). In addition to these cells, various studies indicate that CD8⁺ T cells might have a role in the pathology of MS and can be found in lesions. Although CD8⁺ T cells secrete cytotoxic proteins to mediate CD4⁺ T cell suppression, they contribute to the destruction of glial cells, resulting in exposed axons. They also enhance vascular permeability and initiate the oligodendrocyte destruction leading to impaired myelin repair (5,25).

Besides these cells, microglia, circulatory-derived neutrophils, mast cells, and particularly B lymphocytes with their cytokines are also involved in the process of MS pathogenesis. An additional factor in the pathophysiology of MS could be astrocyte activation and proliferation (6). Recent studies have revealed that the underlying cause of MS is intricately linked to dysregulated levels of miRNA in immune cells (B cells, monocytes, CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes, and neutrophils). For example, while miR-155 was upregulated in CD4⁺ and CD8⁺ T cells, monocytes, macrophages and microglia of the patients with MS; miR-20b and miR-320b were downregulated in CD4⁺ T cells and B cells, respectively (6). Additionally, miRNAs have a role in the regulation of the myelination process and the development of neurons and other CNS cells (8).

Because different immune cells exhibit different expression levels of various miRNAs, multiple different miRNAs could be targeted for MS treatment or used as biomarkers (6). miRNAs' stability in serum and plasma could enable them to be biomarkers. In support of this, several miRNAs differentially expressed in blood, serum and plasma of MS patients have been identified. For instance, it has been observed that in MS patients, miR-145 levels are upregulated in plasma, and miR-320a levels are upregulated in serum. Another miRNA that is elevated in peripheral blood miR-326, has been shown to differentiate between the relapsing and remitting stages of MS, whereas miR-181c, which is upregulated in cerebrospinal fluid, has been suggested to distinguish between SPMS and RRMS types (26). The link between several miRNAs and MS is still under investigation.

Studies on MS Treatment Targeting miRNA Inhibition

Ongoing studies explore miRNA inhibition as a therapeutic approach for various diseases, including hepatitis C viral infections (15), atherosclerosis, and cardiovascular diseases (14). While numerous investigations primarily focus on different types of cancer, our review will mainly address the studies conducted on the animal model of MS called EAE and transgenic mice (Table 1).

Table 1. Summary of the applied miRNA treatments of the reviewed studies

Organism	Target miRNA	Manipulation effect	Employed therapeutics	Delivery method	Result	Reference
EAE mice	Target miRNA	Manipulation Effect	miRNA Sponge	Lentiviral	Developed milder EAE	27
EAE mice	miR-326	Down	anti-Mir	LNA modification	Reduction in clinical severity	29
EAE mice	miR-155	Down	anti-Mir	Nanoparticle-based	Reduced severity of EAE More enhanced clinical recovery	30
EAE mice	miR-155	Down	miRNA mimic	Nanoparticle-based	Developed severe EAE	30
EAE mice	miR-155	Up	anti-Mir	Lentiviral	Developed milder EAE	32
EAE mice	miRNA let-7e	Down	miRNA mimic	Lentiviral	Developed severe EAE	32
EAE mice	miRNA let-7e	Up	miRNA Sponge	Lentiviral	Delayed onset of EAE Less severe clinical symptoms	33
EAE mice	miR-873	Down	miRNA mimic	Lentiviral	Developed more severe EAE	33
EAE mice	miR-181c	Down	shRNA	Lentiviral	Attenuated EAE clinical symptoms	21
Transgenic Mice	miR-182	Knockdown	-	-	Reduced EAE course Alleviated symptoms	34
Transgenic Mice	miR-182	Knockdown	-	-	Shortened disease progression Slightly alleviated symptoms	35
Transgenic Mice	miR-182	Over expression	-	-	Decreased induction period Severe symptoms	35
EAE mice	miR-125a-3p	Down	TuD	Lentiviral	Promoted remyelination	37
EAE mice	miR-125a-3p	Up	TuD	Lentiviral	Negative effect on OPCs maturation	37
EAE mice	miR-7188-5p	Down	Adoptive Transfer of silenced CD4 ⁺ cells	-	Alleviation of EAE disease	38
EAE mice	miR-7235	Down	Adoptive Transfer of silenced CD4 ⁺ cells	-	Alleviation of EAE disease	38
EAE mice	miR-7235	Down	anti-Mir	LNA modification	Delayed onset Attenuated EAE disease progression	39
Transgenic Mice	miR-451a	Knock-out	-	-	Did not reduce EAE clinical scores Moderately aggravated the clinical symptoms	40

EAE: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis TuD: Tough Decoy

One of the pioneering studies in this area has been conducted by Du et al. (27), who generated three different LVs to manipulate miR-326 levels in EAE. The objective was to elucidate the correlation between miR-326 and EAE development. These LVs contained pre-miR-326 (LV-326), mutated miR-326 control (LV-ctrl), or sponges of miR-326 (LV-sponge), serving as inhibitors before immunization. They reported that mice injected with LV-326 developed a severe form of EAE, while those injected with LV-sponge developed a milder form of EAE compared to LV-ctrl-injected mice. In addition, the frequency and the absolute number of Th17 cells were decreased in LV-sponge-injected mice, suggesting miR-326 correlates with the Th17 differentiation and thus, the disease pathology. The authors argue that miR-326 may be a promising target for the treatment of MS (27).

miR-155 appears to be important in autoimmune disorders as it promotes inflammatory T cell development, making it an attractive therapeutic target. Consistent with this notion, it has previously been shown that miR-155 deficient mice exhibited high resistance to EAE (28). Therefore, it is not surprising that miR-155 is one of the most studied miRNAs.

One of the studies regarding miR-155 was conducted by Murugaiyan et al. (29), who investigated the effects of an antisense oligonucleotide modified by LNA-anti-miR-155 in EAE mice, before and after the onset of clinical symptoms. Both LNA therapy administered before and after the onset led to a reduction in clinical severity. Furthermore, *in vivo*, silencing of miR-155 affected both CD4⁺ T cells and APCs while preventing the upregulation of IL-17 and IFN- γ in the CNS. Even though it is found that IL-17 and IFN- γ are not requirements for the initiation of MS, numerous studies support the argument that their elevated levels are associated with the disease severity as IL-17 and IFN- γ are crucial pro-inflammatory mediators. These findings imply that the direct impact of anti-miR-155 treatment on the immune response may effectively suppress the development and progression of EAE (29).

Zhang et al. (30) have provided evidence supporting miR-155 as a promising target for MS treatment. In their research, mice were injected with miR-155 mimics, inhibitors, or controls using a nanoparticle-based delivery system. miR-155 mimic-injected mice developed severe EAE while exhibiting significant inflammatory infiltration and demyelination. In contrast, mice treated with miR-155 inhibitor demonstrated reduced severity of EAE and more enhanced clinical recovery. Furthermore, miR-155 inhibitor treatment resulted in reduced Th17 cell frequency in splenocytes, lymph nodes, and CNS, and decreased IL-17A and IFN- γ cytokine production from Th17 and Th1, respectively. In conclusion, these findings support miR-155 as a potential T cell-associated therapeutic target (30). Mycko et al. (31) performed a microarray of CD4⁺ cells after stimulating peripheral lymph node (PLN) cells from immunized mice *in vitro* and found out that miR-21, miR-

155, and miR-301a were upregulated. *In vivo* investigation has also demonstrated a significant several-fold increase in the expression levels of these three miRNAs, alongside a substantial rise in T cells throughout the course of EAE. To decrease the expression levels of these miRNAs, CD4⁺ T cells which isolated from PLN of MOG₃₅₋₅₅ immunized mice, were transfected *in vitro* with specific antagomirs. This resulted in the alteration of cytokine secretion profiles, without influencing the T cell proliferation. IFN- γ secretion was downregulated in response to antagomirs against miR-21 and miR-155. Response of all three antagomirs resulted in slightly upregulated IL-4 secretion. Importantly, transfection of miR-301a antagomir led to diminished IL-17 secretion, whereas other antagomirs had barely any effect on the secretion of this cytokine. The researchers additionally discovered that compared to the other T-helper cell subsets, Th17 cells expressed miR-301a at extremely high levels *ex vivo*. These findings indicate that the Th17-like cytokine secretion profile is significantly influenced by miR-301a. Furthermore, it has been revealed that miR-301a contributes to the change of Th17 cells by inhibiting protein inhibitor of activated STAT 3 (PIAS3), an inhibitor of the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway (31).

Guan et al. (32) have suggested in their study that miRNA let-7e has a role in the regulation of encephalitogenic T cell differentiation and is involved in regulating EAE pathology. Splenocytes derived from EAE-induced wild type (WT) and knock-out mice were transfected with pre-miR to mimic endogenous let-7e, anti-miR against endogenous let-7e, or a negative control (mock). Silencing via anti-miR decreased IFN- γ production and promoted IL-4 production, while overexpression with pre-miR had the opposite effect. Moreover, *in vitro* polarization study of CD4⁺ cells from not immunized WT mice after transfection, exhibits that anti-miR promotes Th2 differentiation while reducing Th1 differentiation. Two *in vivo* experiments were performed to manipulate miRNA let-7e expressions with LV vectors containing pre-miR let-7e, anti-miR let-7e, and control and these three LVs were injected into WT mice 7 days before immunization or 5 days after immunization. Both experiments similarly resulted in the development of severe EAE in LV-pre-miR injected mice and the development of milder EAE in LV-anti-miR injected mice. Researchers also observed that there was a decreased numbers of encephalitogenic Th1 and Th17 cells, and an increase in Th2 cells with the silencing of miRNA let-7e, whereas overexpression of this miRNA resulted in an opposite observation (32).

Liu et al. (33) examined the expression of miRNAs using miRNA arrays in EAE mice and IL-17 stimulated astrocytes, revealing the upregulation of 11 different miRNAs in both cases. They chose to continue their study with miR-873 as a target due to having stronger inhibition on the A20 (TNF alpha induced protein 3, *TNFAIP3*) gene. First, mouse primary astrocytes were subjected to

transfection with three different agents: LNA-ctrl, miR-873 mimics, and LNA-anti-miR-873, then the cells were subjected to IL-17 stimulation *in vitro*. Compared to the control, 10 times more miR-873 expressions in mimic transfected cells and 2 times less expression in anti-miR-transfected cells were observed. In addition, some of the proteins associated with inflammation were shown to follow a similar trend. To further investigate the effects of miR-873, injections of LV-miR-873 (encoding pre-miR-873), LV-873 sponges, and LV-control were employed on EAE mice *in vivo*. Delayed onset of EAE with noticeably diminished demyelination and minor inflammation in CNS was observed when mice were treated with LV-873 sponge, leading to less severe clinical symptoms. Opposite results were observed when LV-short hairpin RNA of ubiquitin-editing enzyme A20 was applied to inhibit the A20 gene which was thought to be targeted by miR-873. This study further demonstrated that A20 silencing by miR-873 contributes to inflammatory cytokine production by promoting the activation of NF- κ B. Knocking down of miR-873 was also shown to alleviate the pathological changes associated with EAE. Therefore, it is suggested that targeting specific miRNAs of astrocytes can be a viable strategy for MS treatment (33).

Zhang et al. (21) employed siRNA and shRNA as the inhibitors of miR-181c *in vitro* and *in vivo* settings, respectively. Mice were injected with LV shRNA (LV-sh) to knockdown miR-181c, leading to the amelioration of EAE symptoms and observable improvements in CNS pathology compared to the control group. Additionally, only miR-181c was downregulated in miR-181 family in various organs. While a decreased percentage of Th17 cells in peripheral lymphoid organs and CNS of LV-sh infected mice was observed, the percentages of Th1 and Treg did not exhibit comparable differences between the control and shRNA infected mice, revealing that miR-181c particularly alters Th17 cells. The study continued with an *in vitro* T cell differentiation assay resulting in higher expression of miR-181c in Th17 cells. Then, to inhibit miR-181c, the isolated CD4⁺CD62L⁺ T cells were transfected with siRNA *in vitro* and cultured under Th17-polarizing conditions. With the knockdown of miR-181c, IL-17-producing cells decreased significantly with expression of Th17-associated transcription factors, surface receptors, and cytokines. Following treatment with miR-181c mimics, a considerable increase in the Th17 percentage with the upregulation of genes unique to Th17 cells was observed. This study revealed that miR-181c promotes Th17 differentiation *in vitro*. Zhang et al. claimed that in this study a new miRNA was identified as a regulator of autoimmunity and Th17 differentiation, making miR-181c a potential treatment target in patients diagnosed with MS (21).

Wan et al. (34) conducted two studies on miR-182 in EAE mice. In their first study, they confirmed that Treg cell differentiation was inhibited by miR-182 via its putative

target Foxo1-dependent pathway. They generated transgenic mice by LV infection of the embryonated zygotes to decrease miR-182 levels, which led to a reduced EAE course as researchers anticipated, along with alleviation of the symptoms. CD4⁺ T helper cells from the spleen and axillary lymph nodes exhibited greater levels of miR-182 during the acute phase of EAE in WT mice compared to transgenic mice, and both Foxo1 mRNA and protein levels were found out to have an inverse correlation with miR-182 levels. Researchers then delivered miR-182 inhibitors (shRNA) with LV to isolated CD4⁺ T cells derived from the draining lymph nodes of MOG₃₅₋₅₅ immunized WT mice *in vitro*, to eliminate any potential systematic effect of transgenic mice. Consistent with *in vivo* observations, miR-182 silencing *in vitro* resulted in increased expression of Foxo1, Foxp3 transcription factor, and higher Treg cell proportion (34).

In their second study, Wan et al. (35) first documented an upregulation of miR-182 levels in Chinese cohort patients with RRMS. They introduced miR-182 mimics or antagomirs to the peripheral blood mononuclear CD4⁺ cells from healthy donors *in vitro*. Consequently, following the treatment with mimics, both IFN- γ production by Th1 cells and IL-17 production by Th17 cells increased. However, after the treatment with inhibitors, only IFN- γ levels decreased, with no significant change observed in IL-17 levels. Thus, they concluded that miR-182 primarily stimulates Th1 differentiation in peripheral blood mononuclear cells. In the continuation of the study, transgenic mice were generated with the same method from the previous study for the knockdown or overexpression of miR-182. In the lymphoid tissue of knockdown mice, a 50% decrease in miR-182 expression was observed while overexpressed mice exhibited twofold expression. Then these mice were employed for EAE induction and overexpressed mice demonstrated a decreased induction period with more severe symptoms. In knockdown mice, shortened disease progression and slightly alleviated symptoms were demonstrated without an extended induction period. Moreover, cytometric analyses of lymph nodes and spleen indicated alterations in the frequency of Th1 and Th17 cells. Overexpressed mice exhibited an increase, whereas knockdown mice showed a significant decrease. The researchers concluded that miR-182 levels may be a good indicator of the degree of autoimmune inflammation in general as well as the activation state of T cells (35).

Previously, Lecca et al. (36) initially showed that the -3p strand of miR-125 regulates the development of oligodendrocyte precursor cells (OPC) *in vitro* and its overexpression hinders cell maturation. Later, Marangon et al. (37) first assessed that miR-125a-3p exhibits higher expression levels both in active lesions of patients with MS and OPC from the spinal cord of chronic EAE mice but not in OPCs from spontaneously remyelinating corpus callosum. These results imply that terminal maturation of

OPC is negatively affected by the upregulation of miR-125a-3p, consequently resulting in impaired remyelination. To further investigate this, mice were first treated with lysophosphatidylcholine (LPC) to induce demyelination in mice. Some of the mice were infected with a LV which simultaneously expressed the target miRNA miR-125a and green fluorescent protein (GFP) reporter (LV-miR-125a-GFP) or control (LV-ctrl-GFP). They observed that 10% of the total oligodendroglial population was infected, and approximately 85% of the infected population still demonstrated immature features which indicates immature oligodendrocyte precursor maturation while the noninfected oligodendroglial population exhibited no such defect. To evaluate whether the inhibition of miR-125a-3p promotes the remyelination, the remaining mice were infected with LV-decoy-miR-125a which is a TuD and designed to inhibit miR-125a-3p after 5 days of LPC induction. As a result, researchers observed considerably increased GSTpi⁺ oligodendrocytes and myelin production, however they couldn't determine if this effect was a direct or indirect result of silencing. Furthermore, the results from inhibiting the miRNA with LV in an *ex vivo* model of demyelination confirmed the findings. The conclusions from this study suggest that silencing of miR-125a-3p might be in use to promote remyelination in demyelinating diseases like MS (37).

In a study by Ibrahim et al. (38) in which several previously undiscovered miRNAs were associated with MS via bioinformatics methods, the possibility of these miRNAs as biomarkers and therapeutic targets was examined through *in vitro* and *in vivo* experiments. Using the *in vivo* adoptive transfer model of CD4⁺ cells with silenced miR-7188-5p and miR-7235 from control mice to EAE mice, researchers confirmed altered CNS pathophysiology and pattern of astrocytes following the silencing of miR-7188-5p and miR-7235. The suppression of these two miRNAs revealed a noticeable amelioration of the EAE disease, affirming their regulatory roles. This study thereby indicates that miR-7188-5p and miR-7235 exhibit encouraging therapeutic potential for managing MS (38).

In a recent study, Fujiwara et al. (39) initially assessed miR-92a levels in EAE mice, revealing higher levels of miR-92a compared to controls. Subsequently, they induced EAE in miR-92a deficient mice (Mir92a^{-/-}), which noticeably delayed onset and reduced severity of the disease. When CD4⁺ cells from both WT and Mir92a^{-/-} mice were incubated, miR-92a loss did not alter Th1 differentiation but diminished both nonpathogenic and pathogenic Th17 cells while significantly increasing Treg polarization. Next, they employed LNA-modified miR-92a anti-miR, which they refer to as power inhibitors to investigate the therapeutic potential of miR-92a inhibition in EAE, both *in vitro* and *in vivo*. In the *in vitro* study, WT CD4⁺ T cells exhibited higher frequency of Tregs and reduced nonpathogenic and pathogenic Th17 differentiation. When WT mice were treated with

inhibitors *in vivo*, delayed onset and attenuated EAE disease progression were observed. This alleviation of EAE was linked to considerably decreased frequencies of CD4⁺ T cells expressing IFN- γ , IL-17A, and IL-17A+GM-CSF. Lastly, Fujiwara et al. examined the effect of miR-92a silencing on CD4⁺ T cells of RRMS patients and healthy controls. Consistent with the mice experiments, in both groups of cells, the induction of Treg cells was facilitated, and Th17 differentiation was limited, while Th1 differentiation was not affected. Collectively, the findings of this study indicate that miR-92a affects the MS disease course by maintaining the imbalance between Treg and Th17 cells and suggest silencing of miR-92a as a promising therapeutic target for MS (39).

Nakashima et al. (40) observed a potential correlation between miR-451a contained within extracellular vesicles (EV) and EAE exacerbation, as higher levels of EV miR-451a one day prior to EAE induction in mice were associated with increased EAE scores and worsening clinical symptoms. They conducted miR-451a knock-out analysis to evaluate the involvement of miR-451a in EAE exacerbation in mice and discovered that knock-out of miR-451a did not alleviate EAE scores. Instead, it slightly worsened the clinical symptoms, contrary to their expectation. *In vitro* experiments confirmed that miR-451a supports Th17 cell development. They noted that since Th17 are involved in the pathogenesis of EAE in mice, increased EAE severity in miR-451a knock-out mice can be a result of this increased Th17 differentiation. With another experiment, they observed that EVs boost IL-6 expression in macrophages when exposed to LPS. Therefore, to understand the impact of miR-451a on EV-mediated cytokine expression, THP-1 macrophage cell line was transfected with control, miR-451a mimic RNA or antagomir-451a for 2 days and then stimulated with LPS. Unexpectedly, IL-6 expression induces by LPS and in the presence of EV, was unaffected by both miR-451a mimic and antagomir-451a (40).

CONCLUSION

In summary, considering the significant impact of certain miRNAs on the immune system and inflammatory responses, their potential application as therapeutic targets in MS treatment appears promising. This review article offers a summary of studies that therapeutically impact the progression of EAE by inhibiting upregulated miRNAs. It is essential not to overlook the replenishing of the downregulated miRNAs as an alternative therapeutic strategy for MS. In support of this strategy, Zhu et al. (41) demonstrated that miR-20b overexpression, achieved through *in vivo* delivery of pre-miR-20b using LVs, reduced the numbers of Th17 cells and alleviated EAE severity (41). In the study from Osorio-Querejeta et al. (42), three delivery systems -Liposomes, Polymeric nanoparticles, EVs- were evaluated for encapsulating and releasing of miR-219a-5p mimic or human miR-219a-5p,

and their potential for remyelination promotion. The authors suggest EVs loaded with miR-219a-5p are capable of enhancing the clinical progression of EAE and potential approach for promoting remyelination in MS patients (42). Moreover, a single miRNA can regulate multiple mRNAs of several genes, thereby influencing diverse pathways. The potential of unwanted side effects occurring due to the alteration of the expressions of numerous off-target genes is an ongoing problem in the therapeutic usage of miRNAs (10). Thus, aggravation of other inflammatory disorders is a possible risk that should be handled carefully. For instance, while miR-20b is downregulated in MS and considered as a possible treatment target in EAE, it exhibits a reverse shift by being upregulated in ulcerative colitis (41). Generally, many anti-miRs are designed to be perfectly complementary to the specific seed region of target miRNA. However, previous studies reported anti-miRs not being able to differentiate between miRNAs within the same family under physiological conditions, especially those sharing identical seed regions. This may lead to anti-miR inhibiting different miRNAs in the same family and creating unexpected effects, which is another challenge in the development of miRNA therapeutics (17). Other limitations are delivery efficiency and dosage, since over-inhibition or overexpression of the miRNAs could impair normal cell functions or even lead to toxicity. To achieve effective delivery of anti-miRs, several delivery strategies must carefully be considered based on the target cell and site (23). Combined, these challenges reflect the challenges of bringing miRNA-based therapies into effective and safe treatments of MS. Even though no clinical trials have yet been conducted on the use of miRNAs in MS treatment (43), promising results obtained *in vitro* and in the EAE model raise hopes that a clinical study on MS therapeutics will soon commence. Hence, further exploration in this field and clinical trials are imperative.

Authors' Contributions: Idea/Concept: B.C.D.; Literature Review: D.K.; Writing the article: B.C.D., D.K.

REFERENCES

1. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A387-94. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.010>
2. Atlasofms.org [Internet]. Multiple Sclerosis International Federation – Atlas of MS – 3rd Edition. [cited: 2023 Jun 15]. Available from: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>.
3. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
4. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
5. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuroparmacol*. 2011;9(3):409-16. <https://doi.org/10.2174/157015911796557911>
6. Huang Q, Xiao B, Ma X, Qu M, Li Y, Nagarkatti P, et al. MicroRNAs associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2016;295-296:148-61. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.04.014>
7. Basak J, Majsterek I. miRNA-Dependent CD4+ T Cell Differentiation in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int*. 2021;2021:8825588. <https://doi.org/10.1155/2021/8825588>
8. Saridas F, Tezcan Unlu H, Cecener G, Egeli U, Sabour Takanlou M, Sabour Takanlou L, et al. The expression and prognostic value of miR-146a and miR-155 in Turkish patients with multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2022;44(3):217-23. <https://doi.org/10.1080/01616412.2021.1975221>
9. Pérez MMG, Eisele SJG. MicroRNAs as a possible biomarker in the treatment of multiple sclerosis. *IBRO Neurosci Rep*. 2022;13:492-499. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.11.001>
10. Duffy CP, McCoy CE. The Role of MicroRNAs in Repair Processes in Multiple Sclerosis. *Cells*. 2020;9(7):1711. <https://doi.org/10.3390/cells9071711>
11. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol*. 2011;164(4):1079-106. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01302.x>
12. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7167. <https://doi.org/10.3390/ijms23137167>
13. McDermott AM, Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ. The therapeutic potential of microRNAs: disease modulators and drug targets. *Pharm Res*. 2011;28(12):3016-29. <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0550-2>
14. Rupaimoole R, Slack F. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(3):203-22. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246>
15. Gebert LF, Rebhan MA, Crivelli SE, Denzler R, Stoffel M, Hall J. Miravirsin (SPC3649) can inhibit the biogenesis of miR-122. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(1):609-21. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt852>
16. Li Y, Li Y, Huang C. Chapter 5 - Circulating miRNAs increasing the risk of cancer. In: Chakrabarti DJ, Mitra DS, editors. *Cancer and Noncoding RNAs*. Boston: Academic Press;2018. p. 79-94.

17. Li Z, Rana TM. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(8):622-38. <https://doi.org/10.1038/nrd4359>
18. Christopher AF, Kaur RP, Kaur G, Kaur A, Gupta V, Bansal P. MicroRNA therapeutics: discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspect Clin Res.* 2016;7(2):68-74. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.179431>
19. Tarhriz V, Hosseini K, Abkhooie L, Lazartigues E. CircRNA-Based AntimiR Therapy: a Novel Approach to Hypertension Treatment. *Non-coding RNA Res.* 2025;13:94-108. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.05.001>
20. Davis S, Lollo B, Freier S, Esau C. Improved targeting of miRNA with antisense oligonucleotides. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(8):2294-304. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl183>
21. Zhang Z, Xue Z, Liu Y, Liu H, Guo X, Li Y, et al. MicroRNA-181c promotes Th17 cell differentiation and mediates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun.* 2018;70:305-14. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.011>
22. Rao DD, Vorhies JS, Senzer N, Nemunaitis J. siRNA vs. shRNA: similarities and differences. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009;61(9):746-59. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.04.004>
23. Luck ME, Muljo SA, Collins CB. Prospects for Therapeutic Targeting of MicroRNAs in Human Immunological Diseases. *J Immunol.* 2015;194(11):5047-52. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403146>
24. Momen-Heravi F, Bala S, Bukong T, Szabo G. Exosome-mediated delivery of functionally active miRNA-155 inhibitor to macrophages. *Nanomedicine.* 2014;10(7):1517-27. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.03.014>
25. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J.* 2017;19(1):1-10. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
26. Gao Y, Han D, Feng J. MicroRNA in multiple sclerosis. *Clinica Chimica Acta.* 2021;516:92-9. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
27. Du C, Liu C, Kang J, Zhao G, Ye Z, Huang S, et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Immunol.* 2009;10(12):1252-9. <https://doi.org/10.1038/ni.1798>
28. O'Connell RM, Kahn D, Gibson WS, Round JL, Scholz RL, Chaudhuri AA, et al. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity.* 2010;33(4):607-19. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.09.009>
29. Murugaiyan G, Beynon V, Mittal A, Joller N, Weiner HL. Silencing microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2011;187(5):2213-21. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003952>
30. Zhang J, Cheng Y, Cui W, Li M, Li B, Guo L. MicroRNA-155 modulates Th1 and Th17 cell differentiation and is associated with multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2014;266(1-2):56-63. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.09.019>
31. Mycko MP, Cichalewska M, Machlanska A, Cwiklinska H, Mariasiewicz M, Selmaj KW. MicroRNA-301a regulation of a T-helper 17 immune response controls autoimmune demyelination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(20):E1248-57. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114325109>
32. Guan H, Fan D, Mrelashvili D, Hao H, Singh NP, Singh UP, et al. Micro RNA let-7e is associated with the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol.* 2013;43(1):104-14. <https://doi.org/10.1002/eji.201242702>
33. Liu X, He F, Pang R, Zhao D, Qiu W, Shan K, et al. Interleukin-17 (IL-17)-induced microRNA 873 (miR-873) contributes to the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting A20 ubiquitin-editing enzyme. *J Biol Chem.* 2014;289(42):28971-86. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.577429>
34. Wan C, Ping CY, Shang XY, Tian JT, Zhao SH, Li L, et al. MicroRNA 182 inhibits CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg differentiation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Immunol.* 2016;173:109-16. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.09.008>
35. Wan C, Bi W, Lin P, Zhang Y, Tian J, Fang S, et al. MicroRNA 182 promotes T helper 1 cell by repressing hypoxia induced factor 1 alpha in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol.* 2019;49(12):2184-94. <https://doi.org/10.1002/eji.201948111>
36. Lecca D, Marangon D, Coppolino GT, Méndez AM, Finardi A, Costa GD, et al. MiR-125a-3p timely inhibits oligodendroglial maturation and is pathologically up-regulated in human multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2016;6:34503. <https://doi.org/10.1038/srep34503>
37. Marangon D, Boda E, Parolisi R, Negri C, Giorgi C, Montarolo F, et al. In vivo silencing of miR-125a-3p promotes myelin repair in models of white matter demyelination. *Glia.* 2020;68(10):2001-14. <https://doi.org/10.1002/glia.23819>
38. Ibrahim HM, AlZahrani A, Hanieh H, Ahmed EA, Thirugnanasambantham K. MicroRNA-7188-5p and miR-7235 regulates Multiple sclerosis in an

- experimental mouse model. *Mol Immunol*. 2021;139:157-67.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.07.002>
39. Fujiwara M, Raheja R, Garo LP, Ajay AK, Kadowaki-Saga R, Karandikar SH, et al. microRNA-92a promotes CNS autoimmunity by modulating the regulatory and inflammatory T cell balance. *J Clin Invest*. 2022;132(10):e155693.
<https://doi.org/10.1172/JCI155693>
 40. Nakashima M, Ishikawa K, Fujiwara A, Shu K, Fukushima Y, Okamoto M, et al. miR-451a levels rather than human papillomavirus vaccine administration is associated with the severity of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Scientific Reports*. 2021;11(1):9369.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-88842-z>
 41. Zhu E, Wang X, Zheng B, Wang Q, Hao J, Chen S, et al. miR-20b suppresses Th17 differentiation and the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting ROR γ t and STAT3. *J Immunol*. 2014;192(12):5599-609.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303488>
 42. Osorio-Querejeta I, Carregal-Romero S, Ayerdi-Izquierdo A, Mäger I, A NL, Wood M, et al. MiR-219a-5p enriched extracellular vesicles induce OPC differentiation and EAE improvement more efficiently than liposomes and polymeric nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):186.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020186>
 43. Clinicaltrialsregister.eu [Internet] European Medicines Agency. [cited: 2024 April 20]. Available from:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=micro%2BRNA>.

Nadir Hastalıklarda Tedaviye Erişim: Mevcut Durum, Engeller ve Çözüm Önerileri*

Münire YILDIRIM¹, Hülya KESKİN²

ÖZ

Nadir hastalıkların çoğunda bilimsel ve tıbbi literatürdeki bilgi eksikliği nedeniyle mevcut tedavi seçenekleri yetersiz kalmaktadır. Bu derleme makalesi, nadir hastalıklarda tedaviye erişim konusundaki mevcut durumu, karşılaşılan engelleri ve çözüm önerilerini inceleyerek, sağlık politikası yapımcıları, sağlık profesyonelleri ve ilgili paydaşlar için kaynak sunmayı amaçlamaktadır. Mevcut durum incelendiğinde, nadir hastalıklarla ilgili tanı ve tedavi süreçlerinin uzun ve karmaşık olduğu görülmektedir. Bu süreçler, hastaların doğru tanıya ulaşması ve etkili tedavi alması açısından önemli zorluklar doğurabilir. Ayrıca, nadir hastalıklarda bilimsel ve tıbbi literatürdeki bilgi eksikliği, mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlı olmasına yol açarak tedaviye erişimi daha da zorlaştırmaktadır. Engeller arasında, yüksek maliyetli ilaçlar, klinik denemelerin azlığı ve sağlık sistemlerindeki yapısal zorluklar bulunmaktadır. Çözüm önerileri kapsamında ise, nadir hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi, araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin desteklenmesi, sağlık politikalarının güçlendirilmesi ve uluslararası iş birliğinin artırılması gibi stratejiler ön plana çıkmaktadır. Sonuç olarak, nadir hastalıklarda tedaviye erişimdeki mevcut durumun anlaşılması ve çözüm odaklı yaklaşımların benimsenmesi, sağlık politikası yapımcıları, sağlık profesyonelleri ve ilgili paydaşlar için önemli bir gerekliliktir.

Anahtar Kelimeler: Nadir hastalık; tedaviye erişim; eşitsizlik.

Access to Treatment for Rare Diseases: Current Situation, Barriers and Solutions

ABSTRACT

For most rare diseases, current treatment options are inadequate due to the lack of information in the scientific and medical literature. This review article aims to provide a resource for health policymakers, healthcare professionals and relevant stakeholders by analysing the current situation, barriers, and solutions for access to rare disease treatment. This study is a review of the existing literature on the current situation in access to treatment for rare diseases, barriers, and solutions, and presents a comprehensive assessment of the current situation in access to treatment for rare diseases. These processes can pose significant challenges for patients to reach the correct diagnosis, and receive effective treatment. Furthermore, the lack of information in the scientific and medical literature on rare diseases leads to limited treatment options available, making access to treatment even more difficult. Barriers include high-cost medicines, lack of clinical trials, and structural challenges in health systems. As for solutions, strategies such as improving the diagnosis, and treatment of rare diseases, supporting research, and development activities, strengthening health policies, and increasing international cooperation come to the fore: In conclusion, understanding the current situation in access to treatment for rare diseases and adopting solution-oriented approaches is an important requirement for health policymakers, health professionals, and relevant stakeholders.

Keywords: Rare disease; access to treatment; inequality.

1 Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı, Mardin, Türkiye
2 Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Mardin, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Münire YILDIRIM, e-mail: acarmunire01@outlook.com

Geliş Tarihi / Received: 29.06.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 19.08.2025

*23.05.2024 tarihinde 9.Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yönetimi Kongresi'nde sözlü bildirisi olarak sunulmuştur.



GİRİŞ

Nadir hastalıklar, genel nüfus içinde düşük prevalansa sahip olan hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Nadir hastalıklar 1/2000 ve daha az kişide görülür ve bu hastalıklar genellikle kronik, ciddi, yıpratıcı ve ilerleyici özelliklere sahiptir. Genetik geçişin %80 oranında olduğu bilinen yaklaşık 8000 nadir hastalık tanımlanmıştır. Ülkemizde beş milyon dünyada ise yaklaşık 350 milyon kişinin nadir hastalığı olduğu bilinmektedir (1). Dünya çapında nadir hastalıkları olan hastalara tanı konması, sıklıkla deneyimli uzman hekimlerin azlığı ve teşhis ile tedavi merkezlerinin kısıtlı sayıda olması gibi nedenlerle zorlaşmaktadır.

Bu durum, tedavi seçeneklerinin ve sağlık hizmetlerine erişimin sınırlılığı gibi etkenlerle birlikte yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (2). Nadir hastalıkların %95'inde etkili bir tedavi seçeneği bulunmaması nedeniyle nadir hastalığı olan çocukların yaklaşık %30'u beş yaşına ulaşamamaktadır. Nadir hastalıkların kendine özgü özelliklere sahip olması nedeniyle özel tedavi ve bakım gereksinimleri ortaya çıkmaktadır. Bu gereksinimler, tıbbi sarf malzemeler, ilaçlar, özel beslenme desteği ve tıbbi cihazlar gibi farklı alanlarda yoğunlaşmaktadır (1). Nadir hastalıklara sahip hastalara yeterli bakım sağlanmasında üç temel eksiklik gözlenmektedir. Birincisi, bu hastalıklarda oldukça yaygın olan teşhis konulamama, geç teşhis veya yanlış teşhistir. İkincisi, mevcut tedavilere tatmin edici yanıt alınamaması ve birçok hastanın bu tedavilere etkili bir şekilde cevap vermemesidir. Üçüncüsü ise, uygun takip ve izleme araçlarının yetersizliğidir. Nadir hastalıkları olan hastaların %20 ile %40'ında bu eksikliklerin bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu üç eksiklik de olumsuz sonuçlar doğurmakta ve sağlık sistemlerini önemli ölçüde ekonomik açıdan zorlamaktadır (3). Nadir hastalıklara sahip birçok hasta, hastalıklarının etiyolojisinin belirlenmesi umuduyla uzun süren, kapsamlı test süreçlerine ve klinik ziyaretlere maruz kalarak tanısal zorluklarla karşılaşmaktadır (4). Nadir görülen hastalıklara yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle ilgili üç temel sorun bulunmaktadır. İlk olarak, 7000'den fazla nadir hastalığın çoğunun genetik kusurlar veya nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olması, bu hastalıkların tedavisini zorlaştıran bir faktördür. İkinci olarak, nadir hastalıklar için kullanılan "yetim ilaçlar" olarak adlandırılan tedaviler genellikle yüksek maliyetlidir çünkü bu ilaçları satın alma gücüne sahip sınırlı sayıda hasta bulunmaktadır. Üçüncü olarak, bu hastaların önemli bir kısmı, mevcut tedavilere kısmi yanıt verdiğinden veya tam yanıt veremediğinden etkili bir şekilde tedavi edilememektedir. Bu durum, nadir hastalıkların ekonomik zorluklarının artmasına ve yeni ilaçların geliştirilmesinin, yüksek biyomedikal, farmasötik ve teknolojik potansiyele rağmen, ekonomik zorluklar ve ilaçların yeterince etkili olmaması gibi nedenlerle engellenmesine yol açmaktadır (5). Nadir hastalıkların yönetiminde politika açısından artan bir odaklanma olduğu görülmektedir. Bu sorunlar, nadir hastalıkların tedavisi ve ekonomik yükü üzerinde önemli etkilere sahiptir ve sağlık sistemlerini ciddi şekilde zorlamaktadır (6). Güncel veriler, nadir hastalıkları olan bireylerin tedavi süreçlerinde hasta odaklı yaklaşımın sağlanması için önemli düzenlemelere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (7). Nadir hastalıkların tedavisi ve

ekonomik yükü üzerinde önemli etkilere sahip olan bu yaklaşım, sağlık sistemlerini ciddi şekilde zorlamaktadır ve hastaların tedavi süreçlerindeki deneyimlerini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Bu bağlamda, hasta odaklı yaklaşımın nadir hastalıkların yönetimindeki önemi vurgulanmaktadır (8). Bu derleme, nadir hastalıklara sahip bireylerin tanı koyma ve tedaviye erişiminde mevcut zorluklarını, engellerini ve çözüm önerilerini belirlemek üzere yapılmıştır.

Nadir Hastalıklarda Tedaviye Erişim: Mevcut Durum
Nadir hastalıkların yaklaşık %80'inin genetik kökenli olması nedeniyle, dünya genelindeki stratejik eylem planları genellikle genetik orijinli nadir hastalıklara odaklanarak oluşturulmuştur. Ülkemizde 2020 yılında her bin canlı doğumda 10.6 perinatal ölüm oranı bildirilmesine rağmen, bu oranın bir kısmının genetik hastalıklardan ve konjenital malformasyonlardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir (3). Nadir görülen hastalıklara tanı konması ortalama beş yılı aşan bir süreyi kapsamaktadır. Ayrıca tanıyı kesin olarak belirlemek için bilgili ve kapsamlı klinik bakım ekibinin işbirliği gereklidir (9,10). İlaç endüstrisi tarafından ekonomik nedenlerle geliştirilmeyen, ancak halk sağlığı gereksinimlerine yanıt veren ilaçlar, "yetim ilaçlar" olarak adlandırılmaktadır. Nadir görülen hastalıklardan etkilenen bireylerin, bilimsel ve terapötik ilerlemeler konusunda bilgilendirilmeleri önem arz etmektedir (4,5). Yetim ilaçların araştırma ve geliştirme çalışmalarını teşvik etmek amacıyla, yetkililer tarafından sağlık ve biyoteknoloji sektörlerinde teşvik mekanizmaları uygulanmaktadır. Bu teşviklerin başlangıcı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1983'te Yetim İlaç Yasası'nın kabul edilmesiyle gerçekleşmiştir. Daha sonra, Japonya ve Avustralya'da 1993 ve 1997'de başlayan bu süreç, Avrupa Birliği'nin 1999'da ortak bir yetim ilaç politikası uygulamaya koymasıyla devam etmiştir (11). Fermaglich ve arkadaşları tarafından 2023 yılında gerçekleştirilen çalışmada, 1983'te yürürlüğe giren 'Yetim İlaç Yasası' sonrasında 40 yıl boyunca 1079 nadir hastalık için ilaç geliştirilmesini temsil eden 6340 yetim ilaç ruhsatının verildiği belirlenmiştir. Bu ruhsatlardan 882 tanesi en az bir FDA onayı ile 392 farklı nadir hastalıkta kullanılmak üzere sonuçlanmıştır (12). Bu bulgular, Yetim İlaç Yasası'nın nadir hastalıklar için tedavilerin geliştirilmesinde oynadığı önemli rolü vurgulamakta olup, nadir hastalıkların tedavi seçeneklerinin ilerletilmesinde düzenleyici çerçevelerin önemini ortaya koymaktadır (13). Nadir görülen hastalıkların %90'ından fazlası halen etkili bir tedavi seçeneğine sahip değildir. Doğru tanı konulan hastaların çoğunluğu, uygun ilaçlara erişimde sıkıntılar yaşamaktadır. Bu hastaların önemli bir bölümü, tedaviye yeterli yanıt alamamakta veya zaman içinde kısmi veya tam tedavi yanıtı kaybı yaşamaktadır. Bu durum, tekrarlayan yatışlar ve uzun vadeli komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Nadir hastalıklara sahip bireyler, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 418 milyar doları aşan doğrudan tıbbi maliyetlere neden olmaktadır (14). Koçkaya ve arkadaşları (15) tarafından Türkiye'de nadir hastalığa sahip kişilerin ikamet ettiği hanelerin cepten sağlık harcamalarını belirlemek amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, gelir durumu ile cepten yapılan sağlık harcamaları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Araştırmada en yüksek harcama grubunun özel beslenme, en düşük harcama grubunun ise acil servis

olduğu belirlenmiştir. Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde, nadir hastalıkların ortalama maliyetinin 22.743 £ (2.877 €) olduğu saptanmıştır (15). Bu bulgular, nadir hastalıklara sahip bireylerin sağlık harcamaları ile gelir durumları arasındaki ilişkinin önemini vurgulamakta olup, nadir hastalıkların ekonomik yükü ve tedavi maliyetleri konusundaki bilgi birikimimize katkı sağlamaktadır.

Engeller ve Zorluklar

Günümüzde, nadir hastalıklara tanı konma sürecini etkileyen iki temel zorluk bulunmaktadır. İlk olarak, sağlık profesyonellerinin bireysel olarak nadir görülen hastalıklara yeterince hakim olmamasıdır. Bu durum, mevcut semptom ve bulguların yanı sıra, tanısız araç olarak kullanılan genom dizilimi ve nadir hastalıkların tedavileri ve sonuçları konularında yeterli bilgiye sahip olmamalarından kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak, nadir hastalıklardan etkilenen çocukların ailelerinin tanı konulmadan önce ortalama olarak 4.8 yıl boyunca ortalama olarak 7.3 uzman hekime muayene olmalarına neden olmaktadır (16). İkinci zorluk ekonomik engellerdir. Coğrafi konum ve sosyoekonomik durum gibi bir dizi değişken, uzman bakımı ve tedaviye erişimi sağlama çabalarını etkilemektedir. Araştırmacılar, nadir hastalıklara sahip bireylerin ilaçlarına erişiminde küresel olarak derin eşitsizliklerin varlığını belirtmişlerdir. Bu eşitsizliklerin, sağlık sonuçları ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri olduğu vurgulanmıştır (18). Bogart ve arkadaşları (19) tarafından yapılan çalışmada, katılımcıların yaklaşık üçte birinin teşhis için dört yıldan fazla beklediği ve bazılarının testler, tedaviler, uzmanlar veya hizmetler için sigorta kaynaklı gecikmeler veya reddedilmeler yaşadığı belirtilmiştir. Katılımcıların yaklaşık yarısının tıbbi ve sosyal desteklerinin yeterli olduğunu düşündüğü, ancak üçte birinden azının yeterli dış tedavisi ve psikolojik desteğe sahip olduğu saptanmıştır. Hastalar genel olarak sağlık hizmeti sağlayıcılarından ne memnun ne de memnuniyetsiz olduklarını ifade etmişlerdir. Memnuniyetin başlıca belirleyicileri ise daha az damgalanma, düşük anksiyete, daha kısa tanı alma süreci, daha fazla fiziksel işlev ve daha az ağırlı girişim olarak tespit edilmiştir (19). Klinik uzmanların bilgi eksikliği, nadir hastalıkların spesifik belirtilerinin olmaması ve eşlik eden çeşitli hastalıkların mevcudiyeti, tanı sürecinin uzamasına neden olmaktadır. Hastalığın başlangıcından teşhis konulana kadar geçen süre, beş ila 30 yıl arasında değişebilmektedir (20). Nadir hastalıkların teşhis zorluğu nedeniyle, birçok hasta yaygın hastalıklar olarak tedavi edilmekte veya tanı konulamamaktadır, bu da gerçek hasta sayısının istatistiksel tahminlerden daha yüksek olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, teşhis teknolojilerindeki ilerlemeler ve sağlık okuryazarlığının artmasıyla birlikte, nadir hastalıklarla ilişkilendirilen bireylerin sayısında artış gözlemlenmektedir (21).

Hastaların Deneyimleri ve Beklentileri

Bir araştırmada, örneklemde yer alan tüm katılımcılar, nadir hastalıklarla yaşamının zorluklarını, hastalık semptomları, aktivite kısıtlamaları, tedavi süreçleri, belirsizlik ve refakatçi desteği/katılımı gibi faktörler olarak vurgulamışlardır (22). Depping ve arkadaşlarının (23) yürüttüğü çalışmada, nadir hastalıklara sahip bireylerin psikolojik destek, sağlık profesyonelleri tarafından bilgilendirilme, fiziksel ve günlük yaşam

aktiviteleri, cinsellik ihtiyaçları ve hasta bakım desteği gibi çeşitli alanlarda yeterli destek almadıklarını düşündükleri sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, nadir hastalıklara sahip bireylerin %60'ının sosyal açıdan yeterince desteklenmediklerini hissettikleri belirlenmiştir (23). Pak Güre ve Pak'ın (24) nadir hastalığa sahip çocukların ailelerindeki bakım yükünü incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada nadir hastalığı olan çocuğa bakım veren ebeveynlerde bakım yükünün yüksek derecede olduğu tespit edilmiştir (24). Nadir hastalıklara sahip bireyler ve ailelerinin sürekli endişeleri, hastalıkların yüksek klinik karmaşıklığı ve bu alandaki bilgi eksiklikleri nedeniyle karşılaşılan sınırlamalarla ilişkilidir. Bu durum, genellikle geç tanı ve yanlış tanı ile sonuçlanabilir (25). Nadir hastalıklar için henüz ulusal bir plan bulunmayan Polonya'daki hemşirelik, fizyoterapi ve tıp öğrencileri arasında nadir hastalıklara ilişkin farkındalığı değerlendirmek amacıyla Domaradzki ve Walkowiak (26) tarafından yapılan çalışmada, katılımcıların %98'inin "nadir hastalık" terimini duymuş olmasına rağmen nadir hastalıkların en yaygın nedenlerini ve prevelansını tanımlamakta zorluk yaşadıkları belirlenmiştir. Geleceğin hemşireleri, fizyoterapistleri ve doktorlarının %95'inden fazlası nadir hastalıklar hakkındaki bilgilerini yetersiz veya çok zayıf olarak değerlendirirken, tıp öğrencilerinin neredeyse %92'si, fizyoterapi ve hemşirelik öğrencilerinin ise %84'ü kendilerini nadir hastalıkları olan hastalara bakmaya hazır hissetmediklerini bildirmişlerdir. Çoğu öğrenci nadir hastalıklara yönelik bilgi kaynağı internet olarak belirtilmiştir. Katılımcıların büyük çoğunluğu nadir hastalıklar hakkındaki bilgilerini genişletmek istediklerini beyan etmelerine rağmen, tıp öğrencilerinin sadece %45'i, hemşirelik öğrencilerinin %76'sı ve fizyoterapi öğrencilerinin %88'i nadir hastalıkların tıp müfredatına dahil edilmesi gerektiğine inandığı belirlenmiştir (26). Kühne ve arkadaşları (27) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, nadir hastalığı olan bireylerin semptomların başlangıcından tanı ve tedavi süreçlerine kadar daha kısa bir yol kat etmelerine yardımcı olmak amacıyla dış hekimliğinde daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır. Çalışma kapsamında katılımcıların gerçekleştirdiği öz değerlendirmeler, tüm katılımcıların bilgi düzeylerini ne çok iyi ne de yetersiz olarak değerlendirdiklerini göstermektedir. Ancak değerlendirme sonucu yetersiz bilgiye doğru bir eğilim göstermiştir. Bu bağlamda, dış hekimliği mesleğinin nadir hastalıklarla ilgili mevcut bilgisinin yeterli olduğu fakat erken teşhis ve tedavi için yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (27).

Çözüm Önerileri ve İyileştirme Yolları

Nadir görülen hastalıkların çoğu için, faaliyetlerini yönlendirebilecek hasta savunucu grupları bulunmamaktadır. Hasta savunuculuğu amaçlı bir grup oluşturmayı hedefleyen bireyler veya aileler, Ulusal Nadir Hastalıklar Örgütü (NORD), Avrupa Nadir Hastalıklar Örgütü (EURORDIS), Genetic Alliance ve Global Genes gibi çeşitli hastalığa özgü derneklerden destek ve rehberlik alabilirler. Bu kuruluşlar, hasta savunuculuğu faaliyetlerinin başlatılmasına yardımcı olmak için destek ve yönlendirme sağlamaktadır (28). Ülkemizde ise 2018'de dokuz derneğin kurucu üyeliğini yaparak oluşturulmuş "Nadir Hastalıkları Ağı" mevcuttur. Nadir hastalıklarla mücadele eden bireylerin yanında olup onları "Siyah İnci" olarak benimseyen Nadir Hastalıklar Ağı'nın

amaçları arasında, toplumun nadir hastalıklara yönelik farkındalığını, hastalıkla yaşayanların yaşam kalitesini ve süresini artırmak, sağlık politikalarında iyileştirmeler yaparak sağlık sistemine katkıda bulunmak ve nadir hastalıklarla yaşayan bireylerin yaşam boyu haklarına erişimini savunmak yer almaktadır (1). Son 10 yılda nadir görülen hastalıklar için ilaçların yeniden kullanılmasına ilginin arttığı görülmüştür (29). Araştırmacılar, ilaçların yeniden kullanımına yönelik çabaları sistemli bir şekilde desteklemek ve genişletmek için farklı yaklaşımlar geliştirmekte olup, bunlardan bazıları makine öğrenimi teknolojilerini entegre etmektedir (30-32). İlacın yeniden kullanılması, mevcut bir ilacın ilk belirlenmiş kullanım alanının dışında yeni bir terapötik etki alanına sahip olması ve böylece hastaların daha geniş bir erişim imkanı elde etmelerini, daha iyi reçete bilgilerini ve tedavi rehberliğini sağlayarak yeni bir onaylanmış endikasyon kazanılmasını amaçlamaktadır. İlaçların yeniden kullanımı, nadir görülen hastalıkların tedavisinin geliştirilmesi için yenilikçi ve cazip bir alternatif olarak öne çıkmaktadır, zira mevcut seçeneklerin çoğu 6000-8000 civarında nadir hastalık için kısıtlıdır ve nadir hastalıkların yalnızca %5'i için onaylanmış bir tedavi seçeneği mevcuttur (33). Van Den Berg ve arkadaşları (34) tarafından çalışmada, Ocak 2016 ile Aralık 2020 arasında pazarlama izni verilen yetim tıbbi ürünlerden olan ilaçların kaynağının akademik mi yoksa endüstriyel mi olduğu analiz edilmiştir. Başarının önündeki engelleri belirlemek amacıyla farklı terapötik alanlardan ve gelişim aşamalarından üç adet ilaç yeniden kullanım vakası seçilerek yapılan araştırma sonucunda 68 yetim tıbbi üründen 13'ünün ilacın yeniden kullanılmasının sonucu olarak ortaya çıktığı ve üç yetim tıbbi üründen ise hem yeni bir endikasyon hem de ilacın yeniden kullanılması sonucu ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Araştırma, toplamda 12 gelişmenin akademiden, dördünün ise endüstriden kaynaklandığı sonucuna varmıştır. Ayrıca ilaçların yeniden kullanılması genellikle akademi, ilaç endüstrisi ve hasta savunuculuk grupları arasındaki işbirliğini içermektedir. Bu işbirlikçi yaklaşım, kaynakları, uzmanlığın ve verilerin bir araya getirilmesi suretiyle daha etkili ve verimli ilaç geliştirme çabalarının yolunu açma potansiyeline sahiptir (34). Nadir görülen hastalıklara yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesi; sınırlı hasta popülasyonu, hastalıkların karmaşıklığı, hastalık patobiyolojisinin yeterince anlaşılması ve ilaç geliştirme maliyetlerinin yüksek olması gibi faktörler nedeniyle oldukça zorlu bir süreçtir. Dolayısıyla, ilacın yeniden kullanılması, yeni ilaç geliştirmeye kıyasla zaman ve maliyet açısından daha etkin olabilecek bir potansiyele sahiptir (35).

Gelecek Yönelimleri ve Umut Verici Gelişmeler

Artan araştırma ve geliştirme faaliyetleri ile elde edilen temel, klinik ve uluslararası araştırmalardan kaynaklanan bulgular ile birlikte, genomik keşiflerin birçok nadir hastalığın temelini oluşturduğu ve bu keşiflerin tedaviler için umut vaat ettiği gözlemlenmektedir (36). Genetik tarama teknolojilerinin ilerlemesiyle birlikte teşhis konulma sürecinde iyileşmeler olduğu belirtilmektedir (20). Nadir hastalıklar alanında, yapay zeka uygulamalarının büyük bir kısmı, hastalık taraması, teşhis ve prognoz süreçlerinde kullanılmakta olup, bu uygulamalar genellikle ilgili literatürle önemli bir bağlantı oluşturmaktadır (37,38). Örneğin, "Xrare" adlı bir makine

öğrenme yöntemi, nadir hastalıklara neden olan gen varyantlarını tanımlama ve bu tanıları önceliklendirme amacıyla genetik ve fenotipik kanıtları kullanmaktadır (39). Mitchell ve arkadaşları tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen çalışma, Uluslararası Teşhis Edilmemiş Hastalıklar Ağı'nın Gelişmekte Olan Ülkeler Çalışma Grubu tarafından yürütülmüş olup, nadir hastalığa sahip hastaların karşılanmayan ihtiyaçlarını ve fırsatlarını haritalandırmayı amaçlamıştır. Çalışma, tüm kıtalardaki 20 ülkeye ait üyeler arasında gerçekleştirilmiş olup, bilim ve tıp merkezlerinin hastaların karşılanmayan ihtiyaçlarına yanıt vermek için önemli çabalar sarf ettiğini göstermiştir. Araştırma, birçok ülkede araştırma ve geliştirme konularına yönelik yüksek bir farkındalık olduğunu, ancak kaynakların yetersizliğinin önemli bir sorun olarak öne çıktığını ve bu durumun tanınan alandaki uzmanlık ve araştırmaların azalmasına neden olduğunu vurgulamıştır. Hizmetlere erişim alanında hem katılımcı ülkeler içinde hem de ülkeler arasında ciddi bir eşitsizlik olduğu vurgulanmıştır. Katılımcıların çoğunluğu, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki nadir hastalığı olan hastalar için veri paylaşımı, klinik araştırma ve tanı uzmanlığı açısından uluslararası işbirliğinin güçlendirilmesi gerektiğini ifade etmiştir (40). Nadir görülen hastalıkların yüksek mortalite ve morbiditesi, Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa Birliği ve diğer uluslararası sağlık kuruluşlarını ve milli sağlık otoritelerini detaylı ve kapsamlı stratejiler geliştirmeye zorlamıştır. Bu bağlamda, özellikle Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde uzman sağlık personelinin yetiştirilmesine yönelik çabalar artmış, teşhis, tedavi ve araştırma merkezlerinin kurulması teşvik edilmiştir. Epidemiyolojik araştırmalar için veri tabanlarının oluşturulması ve yeni tedavilerin geliştirilmesine yönelik araştırmalar için finansman desteği sağlanması gibi adımlar da atılmıştır (2). Nadir hastalıkların riskli gruplarında tarama yapılması, geniş kapsamlı yenidoğan taramalarının yaygınlaştırılması ve yetim ilaç üretiminin teşvik edilmesi gibi önlemler üzerinde durulmuştur. Bu hedeflere ulaşmak için, özellikle Avrupa Birliği ülkeleri olmak üzere ekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde hızlı kanuni düzenlemeler gerçekleştirilmiştir. Sağlık Bakanlığı, bu küresel gelişmelere paralel olarak ülkemizde nadir hastalıklara yönelik birinci basamak sağlık hizmetleri, teşhis, tedavi, rehabilitasyon ve araştırma alanlarında çalışmalar başlatmıştır (2).

Mevcut durumda, ülkemizde nadir görülen hastalıklarla ilgili milli sağlık strateji belgesi ve hareket planının hazırlanması zorunluluğu, mevcut hizmetlerin geliştirilmesi, daha iyi koordinasyonun sağlanması ve güncel hizmetlerin planlanması amacıyla ortaya çıkmıştır. Bu kapsamda, nadir hastalıklarla ilgili sağlık strateji belgesi ve eylem planı hazırlanarak toplumda görülme sıklıklarının belirlenmesi, hastalara erişimin kolaylaştırılması, erken tanı ve tedavi hizmetlerinin geliştirilmesi, hastalığın sıklığının azaltılmasına yönelik müdahalelerin belirlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması, bilimsel araştırmaların desteklenmesi ve elde edilen araştırma sonuçlarının nadir hastalıkların yönetiminde kullanılması hedeflenmektedir (2).

SONUÇ

Mevcut durum incelendiğinde, nadir hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinin uzun ve zorlu olduğu görülmektedir.

Nadir hastalıkların varlığı, bilimsel ve tıbbi literatürdeki sınırlı bilgiye ve mevcut tedavi seçeneklerinin kısıtlılığına bağlı olarak tedaviye erişimi daha da zorlaştırmaktadır. Bu durum, nadir hastalıkların yönetimi ve tedavisi konusunda karşılaşılan önemli bir engeldir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu bağlamda, nadir hastalıkların tedavi ve yönetimine ilişkin bilimsel araştırmaların ve kaynakların artırılması gerekliliği vurgulanmaktadır. Bu şekilde, nadir hastalıkların tedavi ve yönetimindeki eksikliklerin giderilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Engeller arasında, yüksek maliyetli ilaçlar, klinik denemelerin azlığı ve sağlık sistemlerindeki yapısal zorluklar da bulunmaktadır. Çözüm önerileri bağlamında, nadir hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi, araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin desteklenmesi, sağlık politikalarının güçlendirilmesi ve uluslararası iş birliğinin artırılması gibi stratejiler ön plana çıkmaktadır. Sonuç olarak nadir hastalıklarda tedaviye erişimdeki mevcut durumun anlaşılması ve çözüm odaklı yaklaşımların benimsenmesi, sağlık politikası yapıcılar, sağlık profesyonelleri ve ilgili paydaşlar için önemli gerekliliktir.

Yazarların Katkıları: Fikir ve Kavram; H.K.; Analiz ve/veya Yorum; H.K.; Literatür tarama; M.Y.; Makale Yazımı; M.Y.; Eleştirel İnceleme; H.K.

KAYNAKLAR

1. Nadirhastaliklaragi.org [İnternet]. Nadir Hastalıklar Ağı. Nadir hastalık nedir? 2024; [cited: 2024 Mar 30]. available from: <https://www.nadirhastaliklaragi.org.tr/nadir-hastalik-nedir>
2. Pahssc.org [İnternet]. Ankara: Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı. 2023. Yayın No: 1252. 2024 [cited: 2024 Mar 30]. Available from: <https://www.pahssc.org.tr/uploads/nadir-hastaliklar-eylem-planı-webpdf.pdf>
3. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Valentine J, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19(2):93-111.
4. Villalón-García I, Álvarez-Córdoba M, Suárez-Rivero JM, Povea-Cabello S, Talaverón-Rey M, Suárez-Carrillo A, et al. Precision Medicine in Rare Diseases. *Diseases*. 2020;8(4):42.
5. Pierzynowska K, Kamińska T, Węgrzyn G. One drug to treat many diseases: unlocking the economic trap of rare diseases. *Metab Brain Dis*. 2020;35(8):1237-40.
6. Cai X, Yang H, Genchev GZ, Lu H, Yu G. Analysis of economic burden and its associated factors of twenty-three rare diseases in Shanghai. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):233.
7. Lanar S, Acquadro C, Seaton J, Savre I, Arnould B. To what degree are orphan drugs patient-centered? A review of the current state of clinical research in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):134.
8. Awada N. No decision about us without us: informing rare disease policies in Canada with the lived experiences of patients and families with rare genetic lysosomal storage diseases. [PhD dissertation]. Ottawa: Carleton University; 2022.
9. Michaels-Igbokwe C, McInnes B, MacDonald KV, Currie GR, Omar F, Shewchuk B, et al. (Un)standardized testing: the diagnostic odyssey of children with rare genetic disorders in Alberta, Canada. *Genet Med*. 2021;23:272-9.
10. Zurynski Y, Deverell M, Dalkeith T, Johnson S, Christodoulou J, Leonard H, et al. Australian children living with rare diseases: experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):68.
11. Orpha.net. [Internet]. Knowledge on rare diseases and orphan drugs. 2024 [cited: 2024 Mar 30] Available from: <https://www.orpha.net/en/other-information/about-orphan-drugs>
12. Fermaglich LJ, Miller KL. A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):163.
13. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro, T, Molsen E, et al. Rare disease terminology and definitions-a systematic global review: report of the ispor rare disease special interest group. *Value Health*. 2015;18(6):906-14.
14. Blin O, Lefebvre MN, Rascol O, Micallef J. Orphan drug clinical development. *Therapie*. 2020;75(2):141-7.
15. Koçkaya G, Oguzhan G, Ökçün S, Kurnaz M. Out-of-pocket healthcare expenditures of Turkish households living with rare diseases. *Front Public Health*. 2023;11:1051851.
16. Kanburoğlu Ç, Kanburoğlu MK. How to teach medical students and clinicians to handle zebras? a holistic algorithm to manage rare diseases. *Turk J Pediatr Dis*. 2021;1-4.
18. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, et al. A review of rare disease policies and orphan drug reimbursement systems in 12 eurasian countries. *Front Public Health*. 2020;7:416.
19. Bogart K, Hemmesch A, Barnes E, Blissenbach T, Beisang A, Engel P, et al. Healthcare access, satisfaction, and health-related quality of life among children and adults with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):196.
20. Yang J, Dong C, Duan H, Shu Q, Li H. RDmap: a map for exploring rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):101.
21. Marwaha S, Knowles JW, Ashley EA. A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome Med*. 2022;14(1):23.
22. Bryson B, Bogart K, Atwood M, Fraser K, Locke T, Pugh K, et al. Navigating the unknown: a content analysis of the unique challenges faced by adults with rare diseases. *J Health Psychol*. 2021;26(5):623-35.
23. Depping MK, Uhlenbusch N, von Kodolitsch Y, Klose HFE, Mautner VF, Löwe B. Supportive care needs of patients with rare chronic diseases: multi-method, cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):44.

24. Pak Güre, Pak C. Nadir hastalığı olan çocukların ailelerinde bakım yükünün incelenmesi. *Turk J Fam Med Prim Care*. 2021;15(2):269-77.
25. Vandeborne L, Van Overbeeke E, Doms M, De Beleyr B, Huys I. Information needs of physicians regarding the diagnosis of rare diseases: a questionnaire-based study in Belgium. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):99.
26. Domaradzki J, Walkowiak D. Knowledge and attitudes of future healthcare professionals toward rare diseases. *Front Genet*. 2021;12:639610.
27. Kühne A, Kleinheinz J, Jackowski J, Köppe J, Hanisch, M. Study to investigate the knowledge of rare diseases among dentists, orthodontists, periodontists, oral surgeons and craniomaxillofacial surgeons. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;18(1):139.
28. Rarediseases.org. [Internet]. National Organization for Rare Diseases. European Organization for Rare Diseases. Genetic Alliance. Global Genes. 2024 [cited: 2024 Mar 30]. Available from: <https://rarediseases.org/>
29. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Miller Needleman KI, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):93-111.
30. Chen Z, Liu X, Hogan W, Shenkman E, Bian J. Applications of artificial intelligence in drug development using real-world data. *Drug Discov Today*. 2021;26(5):1256-64.
31. Gupta R, Srivastava D, Sahu M, Tiwari S, Ambasta RK, Kumar P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Mol Divers*. 2021;25(3):1315-60.
32. Issa NT, Stathias V, Schürer S, Dakshanamurthy S. Machine and deep learning approaches for cancer drug repurposing. *Semin Cancer Biol*. 2021;68:132-42.
33. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):77-8.
34. Van den Berg S, De Visser S, Leufkens HGM, Hollak, CEM. Drug repurposing for rare diseases: a role for academia. *Front Pharmacol*. 2021;12:746987.
35. Roessler HI, Knoers NVAM, van Haelst MM, van Haaften G. Drug repurposing for rare diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(4):255-67.
36. Kerr K, McAneney H, Smyth LJ, Bailie C, McKee S, McKnight AJ. A scoping review and proposed workflow for multi-omic rare disease research. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):107.
37. Kumar Y, Koul A, Singla R, Ijaz MF. Artificial intelligence in disease diagnosis: a systematic literature review, synthesizing framework and future research agenda. *J Ambient Intell Humaniz Comput*. 2023;14(7):8459-86.
38. Roman-Naranjo P, Parra-Perez AM, Lopez-Escamez J.A. A systematic review on machine learning approaches in the diagnosis and prognosis of rare genetic diseases. *J Biomed Inform*. 2023;143:104429.
39. Li Q, Zhao K, Bustamante CD, Ma X, Wong WH. Xrare: a machine learning method jointly modeling phenotypes and genetic evidence for rare disease diagnosis. *Genet Med*. 2019;21(9):2126-34.
40. Taruscio D, Salvatore M, Lumaka A, Carta C, Cellai LL, Ferrari G, et al. Undiagnosed diseases: needs and opportunities in 20 countries participating in the undiagnosed diseases network international. *Front Public Health*. 2023;11:1079601.

Pneumocystis jirovecii Pnömonisi Seyrinde Gelişen Spontan Pnömotoraks:

Olgu Sunumu*

Oğuz KARABAY¹, Yasin KARA^{1,*}, Güven ÇELEBİ², Hande MORALI¹, Aslı VATAN¹,
Ertuğrul GÜÇLÜ¹

ÖZ

Bu sunumda, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile yaşayan ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP) tedavisi gören bir bireyde gelişen spontan pnömotoraks olgusu ele alınmıştır. HIV ile yaşayan 36 yaşındaki birey, PJP tanısı ile ko-trimoksazol tedavisi alırken, solunum sıkıntısı ve oksijen saturasyonunda düşüş gelişmiştir. Akciğer grafisinde sol pnömotoraks saptanmış ve göğüs cerrahisi tarafından torasentez ile tüp torakostomi uygulanmıştır. İşlem sonrası akciğer ekspansiyon olmuş ancak hasta, tedavi sürecinde komplikasyonlar nedeniyle merkezimizdeki takibinin 29. gününde hayatını kaybetmiştir. İleri evre Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) olan bireylerde enfeksiyon yönetimi dikkatli bir şekilde yapılmalı ve potansiyel komplikasyonlar izlenmelidir. PJP seyri sırasında pnömotoraks riski akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi; spontan pnömotoraks; HIV; AIDS.

Spontaneous Pneumothorax Developing During *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: A Case Report

ABSTRACT

This presentation discusses a case of spontaneous pneumothorax in an individual living with Human immunodeficiency virus (HIV) undergoing treatment for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP). A 36-year-old individual living with HIV developed respiratory distress and a decrease in oxygen saturation while receiving co-trimoxazole treatment with a diagnosis of PJP. A chest X-ray revealed a left pneumothorax, and thoracocentesis with tube thoracostomy was performed by thoracic surgery. The lung expanded after the procedure, but the patient died on the 29th day of follow-up in our center due to complications during the treatment process. Infection management in advanced Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) patients should be conducted carefully, with potential complications closely monitored. The risk of pneumothorax should be kept in mind during the course of PJP.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; spontaneous pneumothorax; HIV; AIDS.

GİRİŞ

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP), ileri derecede immünsupresyonu olan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile yaşayan bireylerde görülen önemli bir fırsatçı enfeksiyondur (1,2). PJP, çoğunlukla interstisyel pnömoni ile karakterize bir pnömonidir (3). PJP tipik olarak ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı gibi spesifik olmayan semptomlarla başlamaktadır (2). PJP'de en sık görülen radyolojik bulgular, bilateral interstisyel infiltrasyon ve alveolar buzlu cam infiltrasyonlarıdır (2). Bununla birlikte, radyolojik görüntüler normalden lobar veya nodüler infiltrasyonlara, kaviter lezyonlara, plevral efüzyona, pnömatosellere ve pnömotoraksa kadar değişebilmektedir (2,3). PJP hastalarında spontan pnömotoraks gelişme riski artmıştır (4,5). PJP'nin pnömotoraks riskini artırma potansiyeli; akciğerde bleb, bül ve subplevral nekroz oluşumu sonucunda nekrotik akciğer dokusunun spontan rüptürü ile ilişkilendirilmiştir (6).

HIV ile yaşayan bireylerde PJP ilişkili spontan pnömotoraks oldukça nadir görülen bir durum olup insidansı %0,4-4 arasında değişmektedir (7). Bu olgu sunumunda, HIV ile yaşayan bir bireyde PJP tedavisi sırasında gelişen spontan pnömotoraks olgusu sunulmakta ve literatür eşliğinde tartışılmaktadır. Bu olgunun amacı nadir görülen bu durumun bildirilerek literatüre katkıda bulunulmasıdır.

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Sakarya Türkiye

² Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Zonguldak Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yasin KARA, e-mail: yasinkara314@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 14.02.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 19.08.2025,

*Bu olgu 12. BUHASDER kongresinde (28-30 ekim 2024, Bodrum, Türkiye) poster bildirisi olarak sunulmuştur.



OLGU

Dış merkezde HIV pozitifliği tanısı almış olan 36 yaşındaki erkek hasta, kriptokok menenjit, PJP, *Klebsiella pneumonia* pnömonisi ve Coronavirus 19 (COVID-19) ön tanıları ile hastanemize kabul edildi. Dış merkezde yapılan lomber ponksiyonda (LP), beyin omurilik sıvısında (BOS) *C. neoformans* antijeni pozitif bulunmuş ve hastaya kriptokok menenjit tanısı ile liposomal amfoterisin B 300 mg 24 saatte bir iv ve flukonazol 400 mg 12 saatte bir iv tedavisi başlanmıştı. Takiplerinde ardışık iki BOS örneğinde kriptokok antijeni negatif saptanması üzerine liposomal amfoterisin B tedavisi 24. gününde kesilmişti. Dış merkezdeki takiplerinde pnömoni ön tanısı ile alınan balgam örneğinde yaygın ilaç direnci gösteren (XDR) *K. pneumoniae* üremesi saptanmış ve bu nedenle seftazidim avibaktam 2,5 gr 8 saatte bir tedavisi başlanmıştı. Ayrıca, solunum örneğinde *P. jirovecii* polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testinin pozitif çıkması üzerine trimetoprim sulfametoksazol (TMP/SMX) 320/1600 mg 8 saatte bir tedavisi eklenmişti. Hastanın balgam ve BOS örneklerinden yapılan Erlich Ziehl Neelsen (EZN) boyamada aside dirençli basil görülmemiş, *Mycobacterium tuberculosis* complex PZR negatif saptanmış ve aynı örneklerden tüberküloz kültürü gönderilmişti. Genel durumu kötü olan hastaya, dörtlü anti tüberküloz tedavisi (izoniyazid 300 mg, rifampisin 600 mg, pirazinamid 1500 mg, etambutol 1000 mg 24 saatte bir) ve piridoksin 250 mg 24 saatte bir tedavisi başlanmıştı. Takiplerinde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin yükselmesi üzerine mevcut tedavileri kesilerek moksifloksasin 400 mg, linezolid 600 mg ve etambutol 1x1000 mg 24 saatte bir tedavisine geçilmiş, sikloserin temin edilemediği için başlanamamıştı. CD4+ T lenfosit hücre (CD4) sayısının 6 hücre/ μ L olması nedeniyle immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (İRİS) riski nedeniyle hastaya dış merkezde antiretroviral tedavi (ART) başlanmamıştı.

Olgumuz dış merkezden devir alındığında fizik muayenede genel durum kötü, Glasgow Koma Skalası (GKS) 6 olarak değerlendirildi. Verbal olarak sadece anlamsız sesler çıkartabilen hastada ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları pozitif. Solunum sesleri normaldi. Hastanemize kabulünde yapılan tetkiklerinde beyaz küre: 2,710 K/uL, hemoglobin: 10,1 g/dl, trombosit: 288 K/uL, ALT: 132 U/L, AST: 85 U/L, total bilirubin: 1,16 mg/dl, kreatinin: 0,9 mg/dl olarak saptandı. Üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde takibe alınan hastanın çekilen posterior anterior akciğer (PA AC) grafisinde belirgin infiltrasyon görülmedi.

Hasta devir alındığında tüberküloz tedavisinin 19, seftazidim avibaktam tedavisinin 6, TMP/SMX tedavisinin 3, flukonazol tedavisinin 27. günündeydi. Liposomal amfoterisin B 3 gün önce kesilmişti. Hastanın tedavisine flukonazol 800 mg 24 saatte bir, TMP/SMX 320/1600 mg 8 saatte bir, seftazidim avibaktam 2,5 gr 8 saatte bir olarak devam edildi. Tüberküloz tedavisine moksifloksasin 400 mg, linezolid 600 mg, etambutol 1000 mg 24 saatte bir olarak devam edildi, fakat sikloserin temin edilemedi. Ertesi gün etambutol de temin edilemediği için tedaviye rifampisin 600 mg 24 saatte bir eklendi. Merkezimizdeki takibinin 5. gününde AST ve ALT değerleri normalleşen hastada moksifloksasin ve

linezolid kesilerek, tüberküloz tedavisine izoniyazid 300 mg, rifampisin 600 mg, pirazinamid 1500 mg ve etambutol 1000 mg 24 saatte bir olarak devam edildi. Tedaviye metilprednizolon (2 hafta boyunca 40 mg, sonraki 2 hafta 20 mg 24 saatte bir olarak planlanarak) eklendi. Hastaya LP yapıldı. BOS direkt bakısında lökosit görülmedi. BOS proteini: 170 mg/dl, BOS glukoza 12 mg/dl, eş zamanlı kan glukoza ise 121 mg/dl olarak sonuçlandı (BOS glukoza / kan glukoza: %13). BOS panelinde *C. neoformans/gattii* PZR testinin pozitif saptanması ve çini mürekkebi ile boyamada kapsüllü maya hücreleri görülmesi üzerine flukonazol tedavisine liposomal amfoterisin B 300 mg 24 saatte bir yeniden başlandı. Seftazidim avibaktam tedavisi 10. gününde kesildi. Hastanın merkezimizdeki takibinin 15. gününde tenofovir disoproksil fumarat 300 mg/emtrisitabin 200 mg ve dolutegravir 100 mg tablet 24 saatte bir tedavisi başlandı. Merkezimizdeki takibinin 17. gününde çekilen PA AC grafisinde yeni gelişen infiltrasyonlar olması ve trakeal aspirat kültüründe *K. pneumoniae* üremesi olması nedeniyle antimikrobiyal duyarlılık sonucuna uygun olarak imipenem 500 mg 6 saatte bir tedavisi başlandı ve 9 gün verildikten sonra kesildi.

TMP/SMX tedavisi 21. günde kesildi; ancak hastada ani gelişen takipne, taşikardi dispne ve subkostal kaslarda çekilmeler gözlemlendi. Rezervuarlı maske ile soluyan hastanın oksijen saturasyonu %82'ye düştü. Fizik muayenesinde sol hemitoraksta solunum seslerinin azaldığı tespit edildi. Çekilen PA AC grafisinde sol akciğerde bronkovasküler dallanma olmayan, belirgin hiperlütent alan görüldü ve spontan pnömotoraks olarak değerlendirildi (Şekil 1).



Şekil 1. PA AC grafisinde spontan pnömotoraks

Hipotansif hale gelen hastaya yüksek doz vazopressör desteği başlandı. Entübe edilerek mekanik ventilatör desteği verildi. Göğüs cerrahisi konsültasyonu sonrasında tüp torakostomi uygulandı. Kontrol PA AC grafisinde akciğerin ekspanse olduğu görüldü (Şekil 2). Takip eden günlerdeki kontrol PA AC grafilerinde de akciğerler ekspanse idi.



Şekil 2. Tüp torakostomi işleminden sonra PA AC grafisi

Dış merkezdeki *M. tuberculosis* kompleks kültür sonuçlarında üreme saptanmadığı öğrenilen hastanın antitüberküloz ilaçları merkezimizdeki takibinin 28. gününde kesildi. Hastanın takiplerinde pansitopeni, akut böbrek yetmezliği ve metabolik asidoz gelişti. Vazopresör ve solunum desteği ihtiyacı arttı. Merkezimizdeki takibinin 29. gününde hasta eksitus oldu. Hastanın ölümünden 1,5 ay sonra merkezimize ilk kabulü sırasında alınan BOS örneğinde *M. tuberculosis* ürettiği öğrenildi. Gönderilen balgam örneklerinde *M. tuberculosis* üremesi saptanmadı.

TARTIŞMA

Maya benzeri bir mantar olarak tanımlanan *P. jirovecii*, immünsupresif konaklarda ve özellikle de HIV ile yaşayan bireylerde pnömoneye neden olan fırsatçı bir patojendir (7). ART ile HIV ile yaşayan bireylerin yönetiminde büyük adımlar atılmış ve HIV ölümcül bir hastalıktan kronik bir hastalığa dönüşmüştür (8). Bunun sonucunda HIV ile yaşayan bireylerde PJP insidansı da giderek azalmaktadır (9). Ancak PJP, HIV ile yaşayan bireylerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. PJP'nin nadir ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlarından biri de spontan pnömotorakstır (10). Literatürde PJP'nin, pnömotoraks için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (11,12). Spontan pnömotoraks, genel popülasyona kıyasla AIDS olgularında yaklaşık 450 kat daha yaygındır. Feng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HIV ile enfekte olan PJP olgularında pnömotoraks insidansı %4,7 olarak tespit edilmiştir (12). HIV ile enfekte bireylerde pnömotoraks geliştiğinde prognoz genellikle kötüdür ve mortalite sıklığı %30 ile %60 arasında değişmektedir (1,13-15).

Pnömotoraks, plevral boşlukta hava birikmesi sonucu ortaya çıkan bir klinik durumdur ve spontan ve spontan olmayan pnömotoraks olarak iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Spontan pnömotoraks, belirgin bir tetikleyici faktör olmaksızın kendiliğinden gelişmektedir ve altta yatan bir akciğer hastalığının varlığına göre iki alt gruba ayrılmaktadır. Primer spontan pnömotoraksta, hastada bilinen herhangi bir akciğer hastalığı bulunmazken, sekonder spontan pnömotoraks, klinik olarak belirgin bir akciğer hastalığı zemininde meydana gelmektedir. Spontan olmayan pnömotoraks ise travma,

invaziv tıbbi girişimler veya mekanik ventilasyon gibi dış faktörlere bağlı olarak gelişen bir tablodur (16). PJP'ye bağlı pnömotoraksın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte *P. jirovecii*'ye karşı aktive olan makrofajların ürettiği proteazlar ve/veya *P. jirovecii*'nin neden olduğu inflamasyon sonucu alveollerde meydana gelen gerilimin, nekrotik akciğer dokusunun rüptürüne sebep olabileceği bildirilmiştir (7,17). Bizim olgumuzda da pnömotoraks öncesinde mekanik ventilasyonun veya herhangi bir travma öyküsünün olmaması, travmatik pnömotoraksı değil de spontan pnömotoraks olduğunu ve bunda PJP'ye bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Literatürde, sekonder spontan pnömotoraksta en sık görülen klinik bulgular arasında ani başlangıçlı dispne, göğüs ağrısı, hipoksi, taşikardi ve takipne yer almaktadır. Pnömotoraks olgularında gelişen ani dispne, hastanın klinik durumunun ciddiyetini gösteren önemli bir bulgudur ve acil müdahale gerektirebilmektedir. Ani dispne, akciğerin kısmi veya tam çökmesi sonucu oluşan ventilasyon-perfüzyon dengesizliğinin bir göstergesidir ve hipoksemiye yol açabilmektedir. Bu durum, özellikle altta yatan ciddi hastalıkları olan hastalarda yaşamı tehdit edebilmektedir. Olgumuzda da ani gelişen dispne, takipne ve hipoksi mevcuttu. Bu bulgular doğrultusunda çekilen PA AC grafisinde pnömotoraks tespit edilmişti. PJP tanılı hastalarda ani gelişen dispne varlığında ayırıcı tanıda pnömotoraks akılda bulundurulmalıdır (17).

Pnömotoraks tanısı genellikle akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografi ile konulmakta olup, yönetimi hastanın klinik durumu ve pnömotoraksın boyutuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (16). Küçük ve asemptomatik pnömotorakslar genellikle konservatif yöntemlerle yönetilmektedir. Buna karşılık, büyük veya semptomatik pnömotorakslar invaziv bir yaklaşım gerektirmekte olup, bu durumlarda genellikle göğüs tüpü drenajı uygulanmaktadır (18). Göğüs tüpü ile plevral boşluktaki havanın tahliye edilmesi akciğerin yeniden ekspansiyonunu sağlamaktadır. PJP zemininde gelişen pnömotoraks olgularında hastayı mekanik ventilatörden ayırmada zorluk yaşanacağı literatürde öngörülmüştür (17). Hızlı tanı ve müdahale, pnömotoraks gelişen hastalarda mortaliteyi azaltmak açısından kritik öneme sahiptir. Olgumuzda pnömotoraks tanısı konulunca göğüs tüpü ile drenaj sağlandı ve akciğerlerin expanse olduğu görüldü. Ancak buna rağmen takip eden süreçte hasta mekanik ventilatörden ayrılamadı ve mortalite ile sonuçlandı. Bu durum, PJP zemininde gelişen pnömotoraksın ciddi bir komplikasyon olduğunu ve erken tanı ile uygun tedaviye rağmen mortalitenin yüksek olabileceğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda COVID-19 pnömonisi ile spontan pnömotoraks arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (19-23). COVID-19 enfeksiyonu geçiren bireylerde spontan pnömotoraks insidansının %0,06- 1,4 arasında değiştiği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (19,23,24). Ayrıca, daha önce klinik AIDS evresinde olmayan, HIV ile enfekte ve COVID-19 enfeksiyonu geçiren bir bireyde bilateral spontan pnömotoraks geliştiği ve bu durumun COVID-19 ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (20). Literatürde bildirilen bu olguda bilateral spontan pnömotoraks gelişmişken, bizim olgumuzda unilateral spontan pnömotoraks gözlenmiştir. Ayrıca, literatürdeki

olguda CD4 hücre sayısı >200 hücre/ μ L iken, bizim olgumuzda bu değer 6 hücre/ μ L olarak tespit edilmiştir. Olgumuzda spontan pnömotoraks geliştiği sırada, COVID-19 pozitifliğinin üzerinden 40 gün geçmişti. Bu bulgular, pnömotoraksın öncelikli olarak PJP'ye bağlı geliştiğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, bu iki durumun kesin ayrımını yapmak mümkün olmamıştır.

Bu olgu, AIDS tanısı almış bireylerde fırsatçı enfeksiyonların ve bunlara bağlı gelişen komplikasyonların ciddi sonuçlar doğurabileceğini ve bu tür vakaların yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımın kritik önem taşıdığını ortaya koymaktadır. PJP, HIV ile yaşayan bireylerde sık görülen bir fırsatçı enfeksiyon olup, ciddi solunum yetmezliğine yol açabilmektedir. PJP'nin seyri sırasında gelişen spontan pnömotoraks, nadir görülen ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu nedenle, PJP yönetiminde enfeksiyonun dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi ve olası komplikasyonların yakından izlenmesi gerekmektedir. Ciddi solunum sıkıntısı olan bireylerde, pnömotoraks ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve erken tanı ile tedaviye yönelik hızlı müdahaleler sağlanmalıdır. Spontan pnömotoraksın erken tanı ve tedavisi, hasta prognozunu anlamlı ölçüde iyileştirebilmektedir. Gelecekte yapılacak araştırmalar, PJP'nin seyri sırasında gelişen pnömotoraksın risk faktörleri, patogenezi, önlenmesi ve yönetimi konularında daha fazla bilgi sağlayarak, bu tür komplikasyonların daha etkin bir şekilde yönetilmesine katkıda bulunabilir. Bu olguyla ilgili hasta yakınından sözel onam alınmıştır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: O.K., Y.K.; Tasarım: O.K., Y.K., E.G.; Veri Toplama ve/veya İşleme: O.K., Y.K., G.Ç., H.M.; Analiz ve/veya Yorum: O.K., Y.K., A.V., E.G.; Literatür Taraması: O.K., Y.K.; Makale Yazımı: O.K., Y.K.; Eleştirel İnceleme: O.K., G.Ç., A.V., E.G.

KAYNAKLAR

- Terzi E, Zarogoulidis K, Kougioumtzi I, Dryllis G, Kioumis I, Pitsiou G, et al. Human immunodeficiency virus infection and pneumothorax. J Thorac Dis. 2014;6(Suppl 4):S377-82.
- Kıymaz YÇ, Büyüktuna SA. Miliary Pneumocystis jirovecii pneumonia in a patient living with HIV. Int J STD AIDS. 2024;35(12):999-1001.
- Wills NK, Adriaanse M, Erasmus S, Wasserman S. Chest X-ray features of HIV-associated *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in adults: a systematic review and meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2024;11(4):ofae146.
- Suwanwongse K, Shabarek N. Tension Pneumothorax following *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. Cureus. 2020;12(1):e6799.
- McClellan MD, Miller SB, Parsons PE, Cohn DL. Pneumothorax with *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. Incidence and clinical characteristics. Chest. 1991;100(5):1224-8.
- Beers MF, Sohn M, Swartz M. Recurrent pneumothorax in AIDS patients with *Pneumocystis pneumonia*. A clinicopathologic report of three cases and review of the literature. Chest. 1990;98(2):266-70.
- She WH, Chok KSH, Li IWS, Ma KW, Sin SL, Dai WC, et al. *Pneumocystis jirovecii*-related spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in a liver transplant recipient: a case report. BMC Infect Dis. 2019;19(1):66.
- Çakır Y, Ince N, Çalışkan E. Bir üniversite hastanesi enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen HIV pozitif hastaların aşılama durumu. OTSBD. 2022;7(3):407-13.
- Ibrahim A, Chattaraj A, Iqbal Q, Anjum A, Rehman MEU, Aijaz Z, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a review of management in human immunodeficiency virus (HIV) and non-HIV immunocompromised patients. Avicenna J Med. 2023;13(1):23-34.
- Wang Y, Zhou X, Saimi M, Huang X, Sun T, Fan G, et al. Risk factors of mortality from *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV patients: a meta-analysis. Front Public Health. 2021;9:680108.
- Tumbarello M, Tacconelli E, Pirroni T, Cauda R, Ortona L. Pneumothorax in HIV-infected patients: role of *Pneumocystis carinii* pneumonia and pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 1997;10(6):1332-5.
- Feng Q, Hao J, Li A, Tong Z. Nomograms for death from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-uninfected and HIV-infected patients. Int J Gen Med. 2022;15:3055-67.
- Afessa B. Pleural effusion and pneumothorax in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study. Chest. 2000;117(4):1031-7.
- Martínez-Vázquez C, Seijas M, Ocampo A, López A, Oliveira I, Sopeña B, et al. Pneumothorax in patients infected by the human immunodeficiency virus. An Med Interna. 2001;18(10):521-4.
- Gómez G, Martínez C, Rozas F, Pérez G, Lera M, Gómez J. Spontaneous pneumothorax associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Arch Bronconeumol. 1998;34(4):184-8.
- Noppen M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause. Eur Respir Rev. 2010;19(117): 217-9.
- Choi JS, Kwak SH, Kim MC, Seol CH, Kim SR, Park BH, et al. Clinical impact of pneumothorax in patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and respiratory failure in an HIV-negative cohort. BMC Pulm Med. 2022;22(1):7.
- Schoenenberger RA, Haefeli WE, Weiss P, Ritz RF. Timing of invasive procedures in therapy for primary and secondary spontaneous pneumothorax. Arch Surg. 1991;126(6):764-6.
- Zantah M, Dominguez Castillo E, Townsend R, Dikengil F, Criner GJ. Pneumothorax in COVID-19 disease- incidence and clinical characteristics. Respir Res. 2020;21(1):236.
- Cho YM, Guevara S, Aronsohn J, Mumford JM, Shore-Lesserson L, Miyara SJ, et al. Bilateral spontaneous pneumothorax in a COVID-19 and HIV-positive patient: a case report. Front Med (Lausanne). 2021;8:698268.

21. Liu K, Zeng Y, Xie P, Ye X, Xu G, Liu J, et al. COVID-19 with cystic features on computed tomography: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(18):e20175.
22. Hollingshead C, Hanrahan J. Spontaneous pneumothorax following COVID-19 pneumonia. *IDCases*. 2020;21:e00868.
23. miró ò, llorens p, jiménez s, piñera p, burillo-putze g, martín a, et al. frequency, risk factors, clinical characteristics, and outcomes of spontaneous pneumothorax in patients with coronavirus disease 2019: a case-control, emergency medicine-based multicenter study. *Chest*. 2021;159(3):1241-55.
24. Ekanem E, Podder S, Donthi N, Bakhshi H, Stodghill J, Khandhar S, et al. Spontaneous pneumothorax: an emerging complication of COVID-19 pneumonia. *Heart Lung*. 2021;50(3):437-40.

Makalenin Yayın Bilgileri: Özbaş N, Karadağ M. Ortopedi Hastalarının Venöz Tromboemboli Riskine İlişkin Bilgi ve Uygulamaları. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi / DÜ Sağlık Bil Enst Derg – Journal of Duzce University Health Sciences Institute / J DU Health Sci Inst. 2020;10(2):228-234. doi: 10.33631/duzcesbed.599819

Makale URL'si: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabd/issue/54269>

Yazarlar, Sağlık Bilimlerinde Değer / Value in Health Sciences'ın Mayıs 2020 sayısında (Cilt 10, Sayı 2, Sayfa 228-234) yayınlanan makale için bir düzeltme talebinde bulunmuştur. Çalışmanın daha önce bildiri olarak sunulduğu kongrenin yapıldığı il esasen Ankara olmasına rağmen yayınlanmış makalede Antalya olarak yazılmıştır.

Yazarların çalışmayı daha önce bildiri olarak sundukları kongrenin yapıldığı ilin düzeltilmiş hali aşağıdaki gibi olup, gerekli düzeltmeler yapılmış ve mevcut haliyle 2025 yılı Cilt 15, Sayı 3'de yayınlanmıştır.

“Bu çalışma 19-21 Aralık 2019 tarihleri arasında Ankara’da düzenlenen 6. Uluslararası, 17. Ulusal Hemşirelik Kongresi’nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.”

Yayın sürecinde istemeden meydana gelen bu durum için değerli okuyucularımızdan içtenlikle özür dileriz.

Editör Kurulu adına,

Doç. Dr. Emel ÇALIŞKAN

Yayın Editörü

