



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

REPUBLIC OF TURKEY
THE MINISTRY OF HEALTH
GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

ISSN 0377-9777 (Basılı / Printed)
ISSN 1308-2523 (Çevrimiçi / Online)

TÜRK HİJYEN
ve
DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 82 ■ Sayı/Number 3 ■ Yıl/Year 2025

**TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND
EXPERIMENTAL BIOLOGY**

Turk Hij Den Biyol Derg



TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Sahibi / Owner

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü adına

On behalf of General Directorate of Public Health

Doç. Dr. Muhammed Emin DEMİRKOL, Genel Müdür (General Director)

EDİTÖR

EDITOR IN CHIEF

Doç. Dr. Mustafa Kemal BAŞARALI (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

EDİTÖR YARDIMCILARI

DEPUTY EDITORS

Prof. Dr. Ayşegül TAYLAN ÖZKAN (Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Prof. Dr. Demet CANSARAN DUMAN (Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enst.)

Prof. Dr. Hülya ŞİMŞEK (Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Pınar MURSAOĞLU KAYNAR (Ankara Medipol Üni. Eczacılık Fakültesi)

YAYIN KURULU

EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK (Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Prof. Dr. Fatih BAKIR (Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Selin NAR ÖTGÜN (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Doç. Dr. Cemile SÖNMEZ (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Doç. Dr. Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK (Marmara Üniversitesi Pendik EAH)

Dr. Gıda Müh. Şule ŞENSES ERGÜL (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

İSTATİSTİK EDİTÖRLERİ

STATISTICAL EDITORS

Uzm. Dr. Fehminaz TEMEL (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Doç. Dr. Can Hüseyin HEKİMOĞLU (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ

ENGLISH LANGUAGE EDITOR

Doç Dr. Gülsen BUDAK TOPAKTAŞ (S.B. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü)

TEKNİK KURUL

TECHNICAL BOARD

Utku ERCÖMERT (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Zeynep KÖSEOĞLU (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Selahattin TAŞOĞLU (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

Gülray GÜLTAY (S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

ANKARA-TÜRKİYE

Yılda dört kez yayımlanır / Published four times per year

Tasarım - Dizgi / Design - Editing :

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü / General Directorate of Public Health
THDBD Teknik Kurulu / TBHEB Technical Board
Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No:55 Sıhhiye /
ANKARA Tel: +90 312 565 55 80

Baskı ve Cilt / Press and Binding :

Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü / General Directorate of
Health Improvement Dijital Baskı Merkezi - Matbaa / Digital
Printing Center - Printing House
Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No:55 Sıhhiye/ANKARA
Tel: +90 312 565 55 88

Yayın Türü / Type of Publication :

Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Basım Tarihi / Date of Publication :

Eylül - 2025 / September - 2025

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / INTERNATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Ali MIRAZIMI, İsveç

Anna PAPA, Yunanistan

Aziz SANCAR, ABD

Cristina DOMINGO, Almanya

Daniel MOTLHANKA, Botsvana

Dwight D. BOWMAN, ABD

Isme HUMOLLI, Kosova

Isuf DEDUSHAJ, Kosova

Iva CHRISTOVA, Bulgaristan

Johan LINDH, İsveç

Kosta Y. MUMCUOĞLU, İsrail

Manfred WEIDMANN, İngiltere

Paul HEYMAN, Belçika

Pauline MWINZI, Kenya

Roberto Caneta VILLAFRANCE, Küba

Sıraç DİLBER, İsveç

Susana RODRIGUEZ-COUTO, İspanya

Takashi AKAMATSU, Japonya

Varalakshmi ELANGO, Hindistan

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU-ÇELEP, Ankara

Abdülkadir HALKMAN, Ankara

Ahmet ÇARHAN, Ankara

Akçahan GEPDİREMEN, Bolu

Ali ALBAY, Ankara

Ali Kudret ADİLOĞLU, Ankara

Ali Naci YILDIZ, Ankara

Alp ERGÖR, İzmir

Alper AKÇALI, Çanakkale

Aşkın YAŞAR, Ankara

Ateş KARA, Ankara

Aydan ÖZKÜTÜK, İzmir

Aykut ÖZKUL, Ankara

Aysegül GÖZALAN, Alanya

Aysegül TAYLAN ÖZKAN, Ankara

Banu ÇAKIR, Ankara

Banu SANCAK, Ankara

Bayram ŞAHİN, Ankara

Bekir ÇELEBİ, Ankara

Belgin ÜNAL, İzmir

Berrin ESEN, Afyonkarahisar

Birce TABAN, Ankara

Bülent ALTEN, Ankara

Can Hüseyin HEKİMOĞLU, Ankara

Celal F. GÖKÇAY, Ankara

Cemal SAYDAM, Ankara

Cemile SÖNMEZ, Ankara

Delia Teresa SPONZA, İzmir

Demet CANSARAN DUMAN, Ankara

Dilek ASLAN, Ankara

Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, İstanbul

Diler ASLAN, Denizli

Doğan YÜCEL, Ankara

Duygu ÖZEL DEMİRALP, Ankara

Ebubekir CEYLAN, Ankara

Emrah RUH, Kıbrıs

Ender YARSAN, Ankara

Erhan ESER, Manisa

Erkan YILMAZ, Ankara

Fatih BAKIR, Ankara

Fehminaz TEMEL, Ankara

Fügen DURLU ÖZKAYA, Ankara

Fügen YÖRÜK, Ankara

Gönül ŞAHİN, Ankara

Görkem MERGEN, Ankara

Gül ERGÖR, İzmir

Gül Ruhsar YILMAZ, Ankara

Gülberk UÇAR, Ankara

Gülnaz ÇULHA, Hatay

Gülnur TARHAN, Adıyaman

Hakan ABACIOĞLU, İzmir

Haluk VAHABOĞLU, İstanbul

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ULUSAL BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / NATIONAL SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Hanefi ÖZBEK, İzmir
Hasan IRMAK, Ankara
Hasan TEZER, Ankara
Hayrettin AKDENİZ, Bolu
Hilal ÖZDAĞ, Ankara
Hülya ŞİMŞEK, Yozgat
Hürrem BODUR, Ankara
Işıl MARAL, İstanbul
İ. Mehmet Ali ÖKTEM, İzmir
İpek MUMCUOĞLU, Ankara
İrfan EROL, Ankara
İrfan ŞENCAN, Ankara
İsmail CEYHAN, Ankara
Kemal Osman MEMİKOĞLU, Ankara
Koray ERGÜNAY, Ankara
Levent AKIN, Ankara
Mahinur AKKAYA, Ankara
Mehmet Ali ONUR, Ankara
Mehmet Kürşat DERİCİ, Ankara
Mestan EMEK, Antalya
Metin KORKMAZ, İzmir
Mithat ŞAHİN, Kars
Murat DİZBAY, Ankara
Murat TOPBAŞ, Trabzon
Mustafa AKSOY, Ankara
Mustafa ERTEK, Ankara
Mustafa Necmi İLHAN, Ankara
Mustafa Kasım KARAHOCAGİL, Kırşehir
Mustafa Kemal BAŞARALI, Ankara
Mustafa KAVUTÇU, Ankara
Mükerrem KAYA, Erzurum
Nazime MERCAN, Denizli
Nazmi ÖZER, Ankara
Nilay ÇÖPLÜ, Ankara
Nur AKSAKAL, Ankara
Nur Münevver PINAR, Ankara
Nuran ESEN, İzmir

Oğuz GÜRSOY, Denizli
Orhan BAYLAN, İstanbul
Orhan YILMAZ, Ankara
Özlem KURT AZAP, Ankara
Pınar MURSALOĞLU KAYNAR, Ankara
Pınar OKYAY, Aydın
Rahmet GÜNER, Ankara
Recep AKDUR, Ankara
Recep KEŞLİ, Afyonkarahisar
Recep ÖZTÜRK, İstanbul
Rıza DURMAZ, Ankara
S. Aykut AYTAÇ, Ankara
Saime ŞAHİNÖZ, Gümüşhane
Sami AYDOĞAN, Kayseri
Sarp ÜNER, Ankara
Seçil ÖZKAN, Ankara
Seda KARASU YALÇIN, Bolu
Seda TEZCAN, Mersin
Selçuk KAYA, Çanakkale
Selim KILIÇ, Ankara
Selin NAR ÖTGÜN, Ankara
Sema BURGAZ, Ankara
Semra Ayşe GÜREŞER, Çorum
Sercan ULUSOY, İzmir
Sultan ESER, İzmir
Süheyla SÜRÜCÜOĞLU, Manisa
Sümer ARAS, Ankara
Şule ŞENSES ERGÜL, Ankara
Tayfur Ata SÖKMEN, Hatay
Turan BUZGAN, Ankara
Yeşim ÖZBAŞ, Ankara
Yunus Emre BEYHAN, Van
Zafer ECEVİT, Ankara
Zafer KARAER, Ankara
Zati VATANSEVER, Kars
Zeynep GÜLAY, İzmir

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAYIN İLKELERİ VE YAZIM KURALLARI

I) AMAÇ VE KAPSAM

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi (THDBD), T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün yayın organı olan bilimsel bir dergidir. Dergi üç (3) ayda bir (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayımlanır ve dört (4) sayıda bir cilt tamamlanır. Talep olması durumunda Ek Sayı çıkarılır.

Dergimizin amacı tıp alanında aşağıdaki konularda yapılan, bilimsel açıdan nitelikli ve literatüre katkı sağlayacak klinik ve deneysel araştırma yazılarını yayımlamaktır.

Dergide biyoloji, mikrobiyoloji, enfeksiyon hastalıkları, farmakoloji, toksikoloji, immünoloji, parazitoloji, entomoloji, kimya, biyokimya, gıda, beslenme, çevre, halk sağlığı, epidemiyoloji, patoloji, fizyopatoloji, moleküler biyoloji, genetik ve biyoteknoloji ile ilgili alanlardaki özgün araştırma, olgu sunumu, derleme, editöre mektup ve teknik rapor türündeki yazılar yayımlanır.

II) YAYIN İLKELERİ

Dergiye, daha önce başka yerde yayımlanmamış ve yayımlanmak üzere başka bir dergide inceleme aşamasında olmayan yazılar kabul edilir.

Dergi Yayın Kurulu tarafından uygun görülen yazılar, konu ile ilgili en az iki Bilimsel Danışma Kurulu Üyesi'nden (Hakem'den) olumlu görüş alındığında yayımlanmaya hak kazanır. Hakemlerin ve yazarların isimleri gizli tutulur. Hakemler değerlendirme süreçlerini en geç üç ay içinde tamamlar. Bu kurulların, yazının içeriğini değiştirmeyen her türlü düzeltme ve kısaltmaları yapma yetkileri vardır.

Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazarlar araştırma ve yayın etiğine tam olarak uyum göstermelidir.

III) TELİF VE LİSANS

Makalelerin tıbbi ve etik sorumluluğu yazarlara aittir. Makalelerin ve kaynakların içeriğinden, yayımlanan makalelerdeki veriler, fikirler ve ifadelerden yazarlar sorumludur; editörler, yayın kurulu ve T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bu konularda herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.

Yazarlar, makalenin yayına kabul edilmesi halinde telif haklarını Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne devretmeyi kabul ederler. Ancak yazarlar aşağıdaki haklara sahiptir:

- Telif haklarının dışında kalan patent vb. tescil edilmiş haklar,
- Dergi ve kitap yayını dışında tüm eğitim faaliyetlerinde ücret ödemediği kullanılabilecek hakkı,
- Ticari olmamak koşulu ile makaleyi çoğaltabilme hakkı.

Yazarlar, Telif Hakkı Devir Sözleşmesini imzalayarak, makalenin Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi tarafından yayımlanmak üzere kabul edilmesi durumunda Creative Commons Atıfı GayriTicari-Türetilmez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) kapsamında lisanslanacağını kabul ederler.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi tarafından yayımlanan tüm makaleler, Creative Commons Atıfı GayriTicari-Türetilmez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) lisansına tâbidir. Bu Lisans, makalenin uygun şekilde belirtilmesi, kullanımın ticari olmaması ve herhangi bir değişiklik veya uyarılama yapılmaması koşuluyla, herhangi bir ortamda kullanıma, dağıtılmasına ve çoğaltılmasına izin verir. Lisansın koşulları hakkında daha fazla bilgi için lütfen bakınız: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>. Bu lisans altında yayımlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) durumunda telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. İçerik bilimsel bağlamlarda ve sunumlarda referans olarak kullanılabilir. Bu koşullar dışında, makalelerin yeniden kullanımına ilişkin izinler THDBD Editörlüğü'nden alınmalıdır.

IV) AÇIK ERIŞİM POLİTİKASI

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi açık erişim politikasını benimsemiştir. Açık erişim politikası Budapeşte Açık Erişim Girişimi (BOAI) kuralları esas alınarak uygulanmaktadır. BOAI'ye göre Açık Erişim, "Hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel makalelerin, internet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai-10-translations/turkish-translation>

Dergide yayınlanan bilimsel yazılara, Creative Commons Atıfı-GayriTicari-Türetilmez 4.0 Uluslararası Lisansı çerçevesinde ücretsiz erişilebilir. Dergimiz, hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün, herkese

serbestçe ulaşılabilir kılınması, daha geniş bir küresel bilgi alışverişini desteklemesi ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'nde yayımlanan tüm makaleler Açık Erişim talimatlarına uygundur.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi yayımladığı makaleleri tüm dünyada serbestçe çevrimiçi erişilebilir kılmak için makalelere anında açık erişim sağlamaktadır. Makalelere erişim için abone olunmasında gerek yoktur. Dergi kullanıcıları olmadan da sistemdeki tüm makaleler ulaşılabilir okunabilmektedir. Makale gönderme, değerlendirme ve yayımlama ücreti alınmamaktadır.

V) ÜCRET POLİTİKASI

Makale gönderilmesi, değerlendirilmesi ve yayımlanması için ücret alınmaz.

VI) ETİK KURALLAR

Araştırma ve yayın etiği kurallarına uymak yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar **Helsinki Bildirgesi'**nde ana hatları çizilen ilkeleri izlemelidir. Yazarlar, bu tür bir çalışma söz konusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve yürürlükte olan tüm mevzuatta belirtilen hükümlere uymalıdır.

Etik kurul izni gerektiren tüm araştırmalar için Etik Kurul Onayı alınması, belgelendirilmeli; kurul adı, tarih ve sayısı "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir.

Klinik araştırmalarda, çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş olur alındığının gereç ve yöntem bölümünde belirtilmesi gerekmektedir. Gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedürlerin özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir beyan "Gereç ve Yöntem" kısmında bulunmalıdır. Olgu sunumlarında ve araştırma makalelerinde hasta kimliğini içeren herhangi bir doküman kullanılmamalıdır. Hasta kimliğini ortaya çıkaracak bilgiler (fotoğraf vs.) kullanıldığında hastanın yazılı onayı gönderilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izinler alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Hayvan deneylerinde, çalışma "Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı Kılavuzunda" (www.nap.edu/catalog/5140.html) belirtilen etik düzenlemelere göre yapılmalıdır ve yazarlar etik kurul onayı alındığını ve etik kurul tarih ve sayısını "Gereç ve Yöntem" kısmında beyan etmelidirler. Deneysel ve klinik ilaç çalışmalarında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı düzenlemelerine uygun olarak yapıldığı ve etik kurul onayı alındığı metin içinde belirtilmelidir.

Makalenin formatı ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) ve COPE (Committee on Publication Ethics) rehberlerine uygun olmalıdır.

VII) YAZI DİLİ

Dergimizin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Özet ve "Abstract" bölümleri bire bir çeviriler şeklinde yer almalıdır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

VIII) YAZIM KURALLARI

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi yazım kurallarına göre hazırlanmalıdır.

Başvurular www.turkhijyen.org adresinden "**Çevrimiçi Makale Gönder, Takip Et, Değerlendir**" programı aracılığıyla on line olarak yapılmaktadır.

Yayımlanmak üzere gönderilecek yazılar;

* Bilimsel düzeyi yüksek, orijinal ve kaynak gösterilebilecek özellikte olmalıdır.

* Bilgiler ve kaynaklar son 5 (beş) yıla ait güncel verileri içermelidir.

1. "Telif Hakkı Devir Formu" tüm yazarlarca imzalanarak onaylandıktan sonra dergimizin makale kabul sistemine yüklenmelidir.

2. Makale başlığı, İngilizce başlık, kısa başlık, yazar ad(ları), yazar(lar)ın çalıştığı kurum(lar) ve birim(ler), yazıma işini üstlenen yazarın açık adresi, telefon numaraları (sabit ve cep), elektronik posta adresi belirtilmelidir.

a. Yazının başlığı kısa olmalı ve küçük harfle yazılmalıdır.

b. Sayfa başlarına konan kısa başlık 40 karakteri geçmemelidir.

c. Çalışma bilimsel bir kuruluş ve/veya fon ile desteklenmişse dipnot veya teşekkür bölümünde mutlaka yazılmalıdır. Herhangi bir ticari ürün ve/veya

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Tel : (0312) 565 55 80

Faks : (0312) 565 55 91

e-posta : hsgm.thdbd@saglik.gov.tr

şirketle bir ilişki yoksa, başvuru yazısında belirtilmelidir.

d. Makale, kongre/sempozyumda sunulmuşsa sunum türü ile birlikte dipnot şeklinde mutlaka belirtilmelidir.

3. Yazılardaki terimler mümkün olduğunca Türkçe ve Latince olmalı, dilimize yerleşmiş kelimelere yer verilmeli ve **Türk Dil Kurumu**'nun güncel sözlüğü kullanılmalıdır. Yazıların dili açık ve anlaşılır olmalı, imlâ ve yazım hataları olmamasına özen gösterilmelidir.

4. Metin içinde geçen mikroorganizma isimleri ilk kullanıldığında tam ve açık yazılmalı, daha sonraki kullanımlarda kısaltılarak verilmelidir. Mikroorganizmaların orijinal Latince isimleri italik yazılmalıdır: Örneğin; *Pseudomonas aeruginosa*, *P. Aeruginosa* gibi. Yazıda sadece cins adı geçen cümlelerde stafilokok, streptokok gibi dilimize yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir. Antibiyotik isimleri dil bütünlüğü açısından okunduğu gibi yazılmalı; uluslararası standartlara uygun olarak kısaltılmalıdır.

5. Metin içerisinde bahsedilen birimlerin sembolleri **Uluslararası Birimler Sistemi** (SI)'ne göre verilmelidir.

6. Yazılar bir zorunluluk olmadıkça “geçmiş zaman edilgen” kip ile yazılmalıdır.

7. Metnin tamamı 12 punto Times New Roman karakteri ile çift aralıkla yazılmalı ve sayfa kenarlarından 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır.

8. Araştırma yazıları;

Türkçe Özet, İngilizce Özet, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Teşekkür (varsa) ve Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Bu bölüm başlıkları sola yaslanacak şekilde büyük harflerle kalın yazılmalıdır. İngilizce makalelerde de Türkçe başlık, kısa başlık ve özet bulunmalıdır.

Dergimizin ve makalenizin olabildiğince fazla atıf alabilmesi için özetler son derece kapsamlı hazırlanmalı; gramer, imlâ ve yazım hataları barındırmamalıdır.

a) **Türkçe Özet:** Amaç, Yöntem, Bulgular ve Sonuç, alt başlıklarından oluşmalıdır (yapılandırılmış özet) ve en az 250, en fazla 400 sözcük içermelidir.

b) **İngilizce Özet (Abstract):** Türkçe Özet bölümünde belirtilenleri birebir karşılayacak şekilde “Objective, Method, Results, Conclusion” olarak yapılandırılmalıdır.

c) **Anahtar Sözcükler:** 3-8 arasında olmalı ve **Index Medicus Medical Subject Headings - (MeSH)**'de yer alan sözcükler kullanılmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerinizi oluşturmak için <http://www.bilimterimleri.com/> adresini kullanınız.

d) **Giriş:** Araştırmanın amacı ve gerekçesi güncel literatür bilgisi ile desteklenerek iki sayfayı aşmayacak şekilde sunulmalıdır.

e) **Gereç ve Yöntem:** Araştırmanın gerçekleştirildiği kurum/kuruluş ve tarih belirtilmeli, araştırmada kullanılan araç, gereç ve yöntem sunulmalı; istatistiksel yöntemler açıkça belirtilmelidir.

f) **Bulgular:** Sadece araştırmada elde edilen bulgular belirtilmelidir.

g) **Tartışma:** Araştırmanın sonunda elde edilen bulgular, diğer araştırmacıların bulgularıyla karşılaştırılmalıdır. Araştırmacı, kendi yorumlarını bu bölümde aktarmalıdır.

h) **Teşekkür:** Ana metnin sonunda kaynaklardan hemen önce yer almalıdır. Teşekkür bölümünde çalışmaya destek veren kişi, kurum/kuruluşlar yer almalıdır.

i) **Kaynaklar:** Yazarlar kaynakların eksiksiz ve doğru yazılmasından sorumludur. Kaynaklar, metnin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Numaralar, parantez içinde cümle sonlarında verilmelidir. Kaynakların yazılımı ile ilgili aşağıda örnekler verilmiştir. Daha detaylı bilgi için “Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals” (J Am Med Assoc 1997; 277: 927-934) (<http://www.nejm.org/>) bakılmalıdır.

Makalenizin Kaynaklar bölümünde Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisinde yayımlanmış makalelere atıf yapılmasına özen gösterilmelidir.

- **Sürelî yayın:** Yazar(lar)ın Soyadı Adının baş harf(ler)i (altı veya daha az yazar varsa hepsi yazılmalıdır; yazar sayısı yedi veya daha çoksa yalnız ilk altısını yazıp “et al.” veya “ve ark.” eklenmelidir). Makalenin başlığı, Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi, Yıl; Cilt (Sayı); İlk ve son sayfa numarası.

- **Standart dergi makalesi için örnek:** Demirci M, Ünlü M, Şahin Ü. A case of hydatid lung cyst diagnosed by kinyoun staining of bronco-alveolar fluid. Türkiye Parazitol Derg, 2001; 25 (3): 234-5.

- **Yazarı verilmemiş makale için örnek:** Anonymous. Coffee drinking and cancer of the panceras (Editorial). Br Med J, 1981; 283:628.

- **Dergi eki için örnek:** Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functinal asplenia: Demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). Blood, 1979; 54 (Suppl 1): 26a.

- **Kitap:** Yazar(lar)ın soyadı adının baş harf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı.

- **Örnek:** Eisen HN. Immunology: an Introduction to Molecular and Cellular Principles of the Immun Response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974.

- **Kitap bölümü:** Bölüm yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i ed/eds. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı: Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

- **Örnek:** Weinstein L. Swarts MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic Physiol ogy: Mechanism of Disease. Philadelphia. WB Saunders, 1974:457-72.

- **Web adresi:** Eğer doğrudan “web” adresi referans olarak kullanılacaksa adres ile birlikte parantez içinde bilgiye ulaşılan tarih de belirtilmelidir. Web erişimli makalelerin referans olarak metin içinde verilmesi gerektiğinde DOI (Digital Object Identifier) numarası verilmesi şarttır.

- **Kongre bildirisi:** Entrala E, Mascaro C. New sturctural findings in Cryptosporidium parvum oocysts. Eighth International Congress of Parasitology (ICOPA VIII). October,10-14, Izmir-Turkey. 1994.

- **Tez:** Bilhan Ö. Labirent savakların hidrolik karakteristiklerinin deneysel olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2005.

GenBank/DNA dizi analizi: Gen kalıtım numaraları ve DNA dizileri makale içinde kaynak olarak gösterilmelidir. Konuyla ilgili ayrıntılı bilgi için “National Library of Medicine” adresinde “National Center for Biotechnical Information (NCBI)” bölümüne bakınız.

- **Şekil ve Tablolar:** Her tablo veya şekil ayrı bir sayfaya basılmalı, alt ve üst çizgiler ve gerektiğinde ara sütun çizgileri içermelidir. Tablolar, “Tablo 1.” şeklinde numaralandırılmalı ve tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne yazılmalıdır. Açıklayıcı bilgiye başlıkta değil dipnotta yer verilmeli, uygun simgeler (*,+,++, v.b.) kullanılmalıdır. Fotoğraflar “jpeg” formatında ve en az 300 dpi olmalıdır. Baskı kalitesinin artırılması için gerekli olduğu durumlarda fotoğrafların orijinal halleri talep edilebilir.

9. **Araştırma Makalesi** türü yazılar için kaynak sayısı en fazla 40 olmalıdır.

10. **Derleme** türü yazılarda tercihen yazar sayısı ikiden fazla olmamalıdır. Yazar(lar) daha önce bu konuda çalışma ve yayın yapmış olması; bu deneyimlerini derleme yazısında tartışmalı ve kaynak olarak göstermelidir. Derlemelerde Türkçe ve İngilizce olarak başlık, özet (en az 250, en fazla 400 sözcük içermelidir) ve anahtar sözcükler bulunmalıdır. Derleme türü yazılar için kaynak sayısı en fazla 60 olmalıdır.

11. **Olgu sunumlarında** metin yedi sayfayı aşmamalıdır. Türkçe ve İngilizce olarak başlık, özet ve anahtar sözcükler ayrıca giriş, olgu ve tartışma bölümleri bulunmalıdır. Olgu sunumu türü yazılar için kaynak sayısı en fazla 20 olmalıdır.

12. **Editöre Mektup:** Daha önce yayımlanmış yazılara eleştiri getirmek, katkıda bulunmak ya da bilim haberi niteliği taşıyacak bilgilerin iletilmesi amacıyla yazılan yazılar, Yayın Kurulu'nun inceleme ve değerlendirmesinin ardından yayınlanır. Editöre Mektup bir sayfayı aşmamalı ve kaynak sayısı en fazla 10 olmalıdır.

13. **Teknik Rapor** türü yazılar ilgili alanda önemli katkısı olabilecek bilgileri içermelidir. Teknik raporlarda Türkçe ve İngilizce başlık, tek paragraf olacak şekilde Türkçe ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce olmak üzere anahtar kelimeler yer almalıdır. Kaynak sayısı en fazla 10 olmalıdır.

14. Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

15. Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

I) AIM and SCOPE

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology (TBHEB) is a publication of the "Republic of Turkey, Ministry of Health, General Directorate of Public Health ". The Journal is published every three months (March, June, September, December) and one volume consists of four (4) issues.

Goal of the our journal is to publish clinical and experimental research articles which are scientifically qualified and will provide a new contribution to the literature.

The journal publishes biology, microbiology, infectious diseases, pharmacology, toxicology, immunology, parasitology, entomology, chemistry, biochemistry, food safety, environmental, health, public health, epidemiology, pathology, pathophysiology, molecular biology, genetics, biotechnology in the field of original research, case report, reviews, letters to the editor and technical reports.

II) PUBLISHING POLICY

Articles which are not previously published in another journal or not currently under evaluation elsewhere can be accepted for the journal.

Articles approved by the Scientific Committee and Editorial Board are eligible to be released after receiving at least two positive opinions from the Scientific Committee members. The names of the reviewers and authors are kept confidential. Reviewers complete the evaluation processes within three months at the latest. Those committees have the authority to make all corrections and abbreviations but not to change the content of the article.

The authors have the all the scientific and legal responsibilities of the articles.

The authors must fully obey the ethics of research and publication.

III) COPYRIGHT and LICENSING

The authors are responsible for the scientific and ethical liability of the manuscripts. Authors are responsible for the contents of the manuscript and the references. The data, opinions and statements of published articles are authors' responsibility, and the Editors, Editorial Board and Republic of Turkey Ministry of Health General Directorate of Public Health deny any responsibility on these subjects. Copyright fee is not paid to the authors.

The authors agree to transfer the copyright to The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology if the article is accepted for publication. However, the authors retain the following rights:

- Registered rights rather than copyrights such as patent etc.
- The right to use it no charge in all educational activities except for publication in journals or books.
- The right to multiply manuscript provided that it is not commercial.

By signing the Copyright Transfer Form, authors agree that the article, if accepted for publication by The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology, will be licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).

All articles published by The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology are subject to the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0). This License permits use, distribution, and reproduction in any platform, provided that the article is properly cited, the usage is noncommercial, and no modifications or adaptations are made. For more information on the conditions of the license please look at: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> Permission is required for the protection of copyright holder and author rights in the case of commercial use (sales etc.) of material published under this license. The content can be used as a reference in scientific publications and presentations. Except these conditions, permissions for re-use of manuscripts should be obtained from TBHEB editorial office.

IV) OPEN ACCESS POLICY

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology has adopted open access policy. Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI). According to BOAI, Open Access states, "Scientific articles that have been evaluated by the referee, via the Internet; be freely accessible, readable, downloadable, copied, distributed, printed, scanned, linked to full texts, indexed, transmitted as data and used for any legal purpose, without financial, legal and technical barriers. <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/read>

Scientific articles published in the journal are freely available under the Creative Commons 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0). Our Journal, provides immediate open access to its peer-reviewed scientific literature on

the principle of making it freely available to the everyone and supporting a greater global exchange of knowledge. Published articles in The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology are fully comply with Open Access instructions.

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology instant open access to the articles is provided to make the articles published in journals freely available online all over the world. There is no need to subscribe to access articles. All articles in the system can be accessed and read without being a journal user. There is no fee for article submission, evaluation and publishing.

V) PRICE POLICY

Article submission, evaluation and publication are free.

VI) ETHICAL RULES

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology expects the authors to comply with the ethics of research and publication. In case the authors do not have a local ethics committee, the principles outlined in the "Declaration of Helsinki" should have been followed. Authors must comply with the internationally accepted guidelines and provisions set out in all applicable legislation when it comes to this type of work.

Ethics Committee Approval must be obtained and documented for all researches requiring ethics committee approval; The name, date and number of the committee should be stated in the method section of the article.

In human research, a statement of the informed consent of those who participated in the study is needed in the section of the "Materials and Methods". In case of procedures that will apply to volunteers or patients, it should be stated that the study objects have been informed and given their approval before the study started. In case reports, information about the signed informed patient consent form should be included in the article. In case patient information (photograph, etc.) is used which shows patient ID, a written informed consent of the patient must be submitted.

In case animal studies, approval also is needed; it should be stated clearly that the subjects will be prevented as much as possible from pain, suffering and inconvenience. In animal experiments, the study should be conducted in accordance with the ethical regulations specified in the "Guide to the Care and Use of Laboratory Animals" (www.nap.edu/catalog/5140.html) and the authors should declare that the ethics committee approval was obtained and the date and number of the ethics committee in the "Materials and Methods" section. Experimental and clinical drug studies performed in accordance with the Republic of Turkey Ministry of Health regulations and ethics committee approval must be stated in the article.

The format of the article should be in accordance with ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) and COPE (Committee on Publication Ethics) guidelines.

VII) LANGUAGE of the JOURNAL

The official languages of the our Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology (www.tipterimleri.com) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

VIII) WRITING RULES

Manuscripts submitted for publication in the journal should be prepared according to the writing rules of the Turkish Journal of Hygiene and Experimental Biology.

Applications are made online at www.turkhijyen.org via the "Online Manuscript Submit, Track, Evaluate Program".

Articles to be submitted for publication;

* Should have a high scientific level, be original and suitable for reference.

* Information and references should contain up-to-date data for the last 5 (five) years.

1. The "Copyright Transfer Form" (Copyright Release Form) after being signed by all authors should be uploaded using the article accepting system of the journal.

2. The title of article, Turkish title, short title, author name(s), names of institutions and the departments of the author(s), full address of the

WRITING RULES OF TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

corresponding author, telephone numbers (landline and mobile), e-mail address should be given.

- The title should be short and written in lower case.
- The short title should not exceed 40 characters.
- The study supported by a fund or scientific organisation must be mentioned in a footnote or in the acknowledgements.

- The study presented in a conference/symposium must be mentioned with the type of presentation in footnotes or in the acknowledgements.

3. For Turkish studies; Terms used in articles should be in Turkish and Latin as much as possible, according to the latest dictionary of the "Turkish Language Institution". The language of the articles should be clear, and care should be taken to avoid spelling and writing mistakes.

4. Latin names of microorganisms used for the first time in the text have to be written in full. If these names are used later, they should be abbreviated in accordance to international rules. The original Latin names of microorganisms should be written in *Italic*: for example, *Pseudomonas aeruginosa*, *P.aeruginosa*. Names of antibiotics should be abbreviated in accordance with international standards.

5. Symbols of the units mentioned in the text should be according to "The Système International (SI)".

6. Articles should be written in one of the "past perfect, present perfect and past" tenses and in the passive mode.

7. Only one side of A4 paper should be used and should have a 2.5 cm margin on each side. 12 pt, Times New Roman font and double line space should be used.

8. Research Articles;

Research papers should consist of Turkish abstract, English abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements (if any), and References sections. These sections should be written in bold capital letters and aligned left. English articles should have a Turkish abstract and title in Turkish. (If the all of the authors from abroad the manuscript and abstract can be write English language).

Abstracts should be prepared in an extremely comprehensive way; it should not contain grammatical, spelling and writing errors.

a) **Turkish Abstract** should consist of the subheadings of Objective, Methods, Results and Conclusion (Structured Abstract). It should be between 250 and 400 words.

b) **English Abstract:** The abstract should be structured like the Turkish abstract (Objective, Methods, Results, and Conclusion). It should be between 250 and 400 words.

c) **Key words** The number of keywords should be between 3-8 and the terminology of the Medical Subjects Headings (Index Medicus Medical Subject Headings-MeSH) should be used.

d) **Introduction:** The aim of the study, and references given to similar studies should be presented briefly and should not exceed more than two pages.

e) **Materials and Methods:** The date of the study, institution that performed the study, and materials and methods should be clearly presented. Statistical methods should be clearly stated.

f) **Results:** The results should be stated clearly and only include the current research.

g) **Conclusions:** In this section, the study findings should be compared with the findings of other researchers. Authors should mention their comments in this section.

h) **Acknowledgements** should be placed at the end of the main text and before the references. In this section, the institutions/departments which supported the research should be stated.

i) **References:** Authors are responsible for supply complete and correct references. References should be numbered according to the order used in the text. Numbers should be given in brackets and placed at the end of the sentence. Examples are given below on the use of references. Detailed information can be found in "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (J Am Med Assoc 1997 277: 927-934) and at <http://www.nejm.org/general/text/requirements/1.htm>.

- **Periodicals:** Author(s) Last Name initial(s) name of author(s) (if there are six

or fewer authors, all authors should be written; if the number of authors are seven or more, only the first six of the authors should be written and the rest as "et al"). The title of the article, the abbreviated name of the journal according to the Index Medicus, Year; Volume (Issue): The first and last page numbers.

- **Example of standard journal article:** Demirci M, Unlü M, Sahin U. A case of hydatid cyst diagnosed by kinyoun staining of lung bronco-alveolar fluid. *Türkiye Parazitol Derg*, 2001; 25 (3): 234-5.

- **Example of an article with authors unknown:** Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J*, 1981; 283:628.

- **Example of journal supplement:** Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: Demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). *Blood*, 1979; 54 (Suppl 1): 26a.

- **Books:** Surname of the author(s) initial name(s) of author(s). The name of the book. The edition number. Place of publication: Publisher, Publication year. - **Example:** Eisen HN. Immunology: an Introduction to the Principles of Molecular and Cellular Immune Response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974.

- **Book chapters:** The author(s) surname of the chapter initial(s) letter of the name. Section title. In: Surname of editor(s) initial (s) letter of first name(s) ed / eds. The name of the book. Edition number. Place of publication: Publisher, year of publication: The first and last page numbers of the chapter.

- **Example:** Weinstein L, Swarts MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic Physiology: Mechanism of Disease*. Philadelphia. WB Saunders, 1974:457-72.

- **Web address:** If a "web" address is used as the reference address, the web address date should be given in brackets with the address. The DOI (Digital Object Identifier) number must be provided, when a web access article used in the text as a reference.

- **Congress papers:** Entrala E, Mascaro C. New structural findings in *Cryptosporidium parvum* oocysts. Eighth International Congress of Parasitology (ICOPA VIII). October, 10-14, Izmir-Turkey. 1994.

- **Thesis:** Bilhan Ö. Experimental investigation of the hydraulic characteristics of labyrinth weir. Master Thesis, Science Institute of Firat University, 2005.

- **GenBank / DNA sequence analysis:** DNA sequences of genes and heredity numbers should be given as references in the article. For more information, check "National Library of Medicine" and "National Center for Biotechnical Information (NCBI)".

- **Figure and Tables:** Each table or figure should be printed on a separate sheet, the top and bottom lines and if necessary column lines must be included. Tables should be numbered like "Table 1." and the table title should be written above the top line of the table. Explanatory information should be given in footnotes, not in the title and appropriate icons (*,+,++, etc.) should be used. Photos should be in "jpeg" format. In case the quality of the photos is not good for publication, the originals can be requested.

9. Research articles should have up to 40 references.

10. In reviews, it is preferred to have not more than two authors. Author(s) must have done research and published articles previously on this subject; they should discuss their experience and use as reference in the review. Reviews should have Turkish and English titles, abstracts (it should contain minimum 250, maximum 400 words) and key words. Reference numbers for the review should be maximum 60.

11. Case reports should have a maximum of seven pages of text. Case report should have a Turkish and English title, abstract, keywords and also introduction, case description and discussion sections should be given. Number of references should be maximum 20.

12. Letters to Editor: Written to make criticisms, additions to previously published articles or scientific updates are published after review and assessment of the Editorial Board. Letters should not exceed one page of text and must be supported with up to 10 references.

13. Technical report should contain information that may contribute significantly to the relevant field. Technical reports should include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts in a single paragraph, keywords in Turkish and English. The number of references should be maximum 10.

14. The articles which do not comply with the journal rules are not accepted.

15. Authors should keep a copy of the article that they submit.

ETİK İLKELER VE YAYIN POLİTİKASI

ETİK İLKELER

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Editör ve Hakemleri, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE), Yayın Etiği Komitesi (COPE), Dünya Tıp Editörleri Birliği (WAME), Bilim Editörleri Konseyi (CSE), Avrupa Bilim Editörleri Birliği (EASE), ABD Ulusal Tıp Kütüphanesi (NLM), Dünya Tıp Birliği (WMA) ve Ulusal Bilgi Standartları Örgütü (NISO) rehber kurallarına uymaktadır.

Yazarlara yönelik; dergi politikası gereğince, uluslararası anlaşmalara uygun bir etik kurul tarafından araştırma protokollerinin onaylanması gereklidir. [WMA Helsinki Deklarasyonu - İnsan Denekleri İçeren Tıbbi Araştırmalar için Etik İlkeler (son güncelleme: Ekim 2013, Fortaleza, Brezilya)”, “Tüm araştırma çalışmaları için laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı kılavuzu (8. baskı, 2011) “ve / veya” Hayvanları içeren Biyomedikal Araştırmalara Yönelik Uluslararası Rehber İlkeler (2012)]. Gönderilen makale, etik kurul onayı içermemesi durumunda değerlendirme için işleme alınmaz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI POLİTİKASI

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'nin editör incelemesi, uluslararası editör organizasyonları (ICMJE, EASE, WAME, COPE, CSE,...) tarafından belirlenen İyi Editörlük Uygulamalarına uygundur. WAME, yayın sürecinde (makalenin gönderilmesi, hakem incelemesi, editör kararları ve yazarlar, hakemler ve editörler arasındaki iletişim) yazar, hakem veya editörlerin, süreçteki sorumluluklarını (akademik dürüstlük, çalışmanın yürütülmesinde ve raporlanmasında yanlıtma olmaması, karar ve hükümlerin uygunluğunu) etkileyebilecek herhangi bir rekabetçi çatışma varsa çıkar çatışmasının mevcut olduğunu belirtmektedir.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, tüm yazarların, hakemlerin ve editörlerin, WAME tarafından yukarıda belirtilen herhangi bir rekabet çıkarının yanı sıra, ailevi, kişisel, finansal, politik veya dini konularla ilgili herhangi bir çıkar çatışmasını editöre bildirmesini istemektedir. Herhangi bir çıkar çatışması ve finansal desteğin olup olmadığı, makalelerin sonunda beyan edilmelidir.

Yazarlar inceleme sürecinde bölüm editörlerinden hiçbirisi ile iletişime geçmemelidir. Makalelerin süreci ile ilgili tüm gerekli bilgiler dergi sekreterliğinden edinilebilir. Editör ve hakemlerin isimleri yazarlara verilmaz. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'nin çift kör gözden geçirme ilkeleri nedeniyle, yazarların ve hakemlerin isimleri diğer kişilerce bilinmemektedir.

YAYIN POLİTİKASI ve HAKEM DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi (THDBD), **çift kör hakem değerlendirmesi** ile Türkçe ve İngilizce dillerinde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yayımlanmaktadır. THDBD yayın ilkelerinde belirtilen konularda yazılan makaleleri kapsamaktadır. Sadece çevrimiçi (online) başvurular kabul edilmektedir. Dergiye kabul edilme sürecindeki değerlendirilmelerde aranan temel özellikler özgünlük ve bilim literatürüne katkıdır.

Makaleler gönderildikten sonra öncelikle editörler tarafından değerlendirilmektedir. Editörler hakem değerlendirme sürecinden önce makalelerin THDBD yazım kurallarına uygun yazılıp yazılmadığını değerlendirmektedirler. Bu kurallara göre yazılmayan makaleler değerlendirilmeye alınmamaktadır.

Sonrasında, makalenin değerlendirilmesi için iki hakem atanır. Hakemler aynı alanda yayınları olan uzmanlar arasından seçilir. Makaleler ihtiyaç halinde istatistik editörü tarafından da kontrol edilebilir. Tüm makaleler İngilizce dil editörü tarafından da incelenir. Hakemlere değerlendirme için 30 gün süre verilmektedir ve eğer herhangi bir düzeltme istenirse yazarların gerekli düzeltmeleri yapmak için 30 gün süresi vardır. Editör, editör yardımcıları, istatistik editörü ve İngilizce dil editörü kabul edilen makalenin asıl anlamını değiştirmeyen küçük düzeltmeler yapabilirler.

ETHICAL PRINCIPLES AND PUBLICATION POLICY

ETHICAL PRINCIPLES

The Editorial Board and Reviewers of the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology adhere to the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), Committee on Publication Ethics (COPE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE), the US National Library of Medicine (NLM), the World Medical Association (WMA), and National Information Standards Organization (NISO).

For Authors; as journal's policy, an approval of research protocols by an ethics committee in accordance with international agreements “WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (last updated: October 2013, Fortaleza, Brazil)” ,“Guide for the care and use of laboratory animals (8th edition, 2011)” and/or “International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (2012)” is required for all research studies. If the submitted manuscript does not include ethics committee approval, it will not be processed for evaluation.

CONFLICT OF INTEREST POLICY

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology's editorial review process is in accordance with the Good Editorial Practice set by international editorial organizations (ICMJE, EASE, WAME, COPE, CSE, ...). WAME indicates that “conflict of interest exists when an author, reviewer, or editor in the publication process (submission of manuscripts, peer review, editorial decisions, and communication between authors, reviewers and editors) has a competing interest that could unduly influence his or her responsibilities (academic honesty, unbiased conduct and reporting of research, and integrity of decisions or judgments) in the publication process”.

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology requires that each author, reviewer, and editor must disclose to the editor-in-chief any conflict of interest related to family, personal, financial, political or religious issues as well as any competing interest outlined above at the WAME's definition. Whether or not a conflict of interest and financial support exist, they must be declared at the end of the manuscripts.

Authors should not contact any of the section editors during the review process. All necessary information regarding the process of a manuscript can be obtained from the editorial office. However, the names of the handling editor and the reviewers are not given to the author(s). Due to the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology's double-blinded review principles, the names of authors and reviewers are not known to the other.

PUBLICATION POLICY and PEER REVIEW PROCESS

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology (TBHEB) is published in Turkish and English by Republic of Turkey Ministry of Health General Directorate of Public Health which processing through **double-blind peer review**. The journal covers clinical and experimental research articles on subjects from all medical areas, review articles, case reports, letters to the editor, manuscripts on historical evolution of diseases and medicine and content on ethical problems. Articles are accepted only by online submission. The basic features supposed to be in an article during assessment processes for the acceptance to journal are the contribution to the scientific literature and the originality.

All manuscripts are underwent an initial process by the Editors after the submission. Editors firstly evaluates whether the manuscript is prepared according to the journal's manuscript submitting rules before peer review process. Manuscripts which are not appropriate for those rules will not be evaluated.

Then, two reviewers are assigned for manuscript evaluation. Reviewers are selected among specialists who also have publications in literature in the same medical field. Articles might be checked by the statistical editor in addition if needed. All manuscripts are also inspected for English grammatical and manuscript preparation rules. 30 days are given for reviewer and, if any corrections are required, the author(s) has 30 days to make the requested corrections. The Editor-in-Chief, Associate Editors, statistical editor and English language editor may make minor corrections to accepted manuscripts that do not change the main meaning of the manuscript.

YAZAR(LAR) İÇİN MAKALE KONTROL LİSTESİ

- Bütün yazarlarca isim sırasına göre imzalanmış telif hakkı devir formu eksiksiz olarak dolduruldu.
- Yazar isimleri açık olarak yazıldı.
- Her yazarın bağlı bulunduğu kurum adı, yazar adının yanına numara verilerek başlık sayfasında belirtildi.
- Yazışmalardan sorumlu yazarın adı, adresi, telefon-faks numaraları ve e-posta adresi verildi.
- Türkçe ve İngilizce başlıklar ile kısa başlık yazıldı.
- Türkçe ve İngilizce özetlerin kelime sayısı (300-500 arası) kontrol edildi.
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (MeSH ve Türk Tıp Terimleri Sözlüğü'ne uygun) verildi.
- Tüm kısaltmalar gözden geçirildi ve standard olmayan kısaltmalar düzeltildi.
- Metin içerisinde geçen orijinal Latince mikroorganizma isimleri italik olarak yazıldı.
- Metin içerisinde bahsedilen birimlerin sembolleri the Système International (SI)'e göre verildi.
- Yazılar "miş'li geçmiş" zaman edilgen kip ile yazıldı.
- Metnin tamamı 12 punto Times New Roman karakteri ile çift aralıkla yazıldı.
- Metin sayfanın yalnız bir yüzüne yazılarak her bir kenardan 2,5 cm boşluk bırakıldı.
- Tablolar, şekiller yazım kurallarına uygun olarak ve her biri ayrı bir sayfada verildi.
- Fotoğraflar JPEG formatında aktarıldı.
- Kaynaklar cümle sonlarında parantez içinde ve metin içinde kullanım sırasına göre ardışık sıralandı.
- Kaynaklar, makale sonunda metin içinde verildiği sırada listelendi.
- Kaynaklar gözden geçirildi ve tüm yazar adları, ifade ve noktalamalar yazım kurallarına uygun hale getirildi.

Ayrıca aşağıda belirtilen maddeleri dikkate alınız.

- Etik kurul onayı alındı.
- Bilimsel kuruluş ve/veya fon desteği belirtildi.
- Kongre/Sempozyumda sunumu ve sunum türü belirtildi.
- Varsa teşekkür bölümü oluşturuldu.

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

CHECKLIST OF THE ARTICLE FOR AUTHOR(S)

- Copyright transfer form is completed in full and signed by all authors according to the name order.
- Author names are written clearly.
- Affiliated institutions of the all authors are given on the title page by the number stated after the author's name.
- The name, address, phone-fax numbers and mail address of the author responsible for correspondence are given.
- Turkish, English titles and short title are written.
- The number of words in Turkish and English abstracts (between 300-500) is checked.
- Turkish and English keywords (according to MeSH) are given.
- All abbreviations are reviewed and non-standard abbreviations are corrected
- Original Latin names of microorganisms are written in italic.
- Symbols are mentioned according to the units in the Système International (SI).
- The article is written in passive mode and given one of the "past perfect, present perfect or past" tenses.
- Text is written in 12 pt Times New Roman characters and with double line spacing.
- Text is written only on one side of the page and has 2.5 cm space at each side.
- Tables and figures are given on each separate page according to the writing rules.
- Photos are in JPEG format.
- References are given at the end of the sentence in brackets and are listed in order of use in the text.
- References are listed at the end of the article in the order given in the text.
- References are reviewed, and the name of all authors, spelling and punctuation are controlled according the writing rules.

Furthermore, please check.

- "Ethics Committee Approval" is given.
- Support to a study by a fund or organization is mentioned.
- Congress / Symposium presentations and the type of presentation are stated.
- Acknowledgement is given, if there is.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne
www.turkhijyen.org adresinden online olarak makale gönderilebilir
Submissions can be made online at the address www.turkhijyen.org
to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Scopus

ResearchGate

CAS
A division of the American Chemical Society

Google
scholar beta

Academic Journals Database
disseminating
quality controlled scientific knowledge

EBSCO
HOST
Electronic
Journals
Service

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi (Türk Hij Den Biyol Derg); Index Copernicus, ResearchGate, CAS (Chemical Abstracts Service), Google Scholar, Google, OpenJ-Gate, Genamics JournalSeek, Academic Journals Database, Scirus Scientific Database, EBSCOhost Electronic Journals Service (EJS), Medoanet, SCOPUS, Türkiye Atıf Dizini, Türk - Medline ve TUBITAK - ULAKBIM Türk Tıp Dizini'nde yer almaktadır.

The Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology (Türk Hij Den Biyol Derg) is taken part in Index Copernicus, Research Gate, CAS (Chemical Abstracts Service), Google Scholar, Google, Open J-Gate, Genamics JournalSeek, Academic Journals Database, Scirus Scientific Database, EBSCOhost Electronic Journals Service (EJS), Medoanet, SCOPUS, Türkiye Atıf Dizini, Türk - Medline and TUBITAK - ULAKBIM Türk Tıp Dizini.

TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

TÜRK MEDLINE

TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

GENAMICS™
...research from your desktop

medoanet
Mediterranean Open Access Network

Open
J-Gate

İLETİŞİM

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Editörlüğü

Sağlık Mahallesi Adnan Saygun Caddesi No: 55 Refik Saydam Yerleşkesi 06100 Sıhhiye/ANKARA - TÜRKİYE

Tel: 0312 565 55 80

Faks: 0312 565 55 91

e-posta: hsgm.thdbd@saglik.gov.tr

<http://www.hsgm.gov.tr>

www.turkhijyen.org

CORRESPONDENCE

General Directorate of Public Health
Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

■ Araştırma Makalesi / Original Article

1. Evaluation of immunofixation electrophoresis data of Ankara Etlik City Hospital
Ankara Etlik Şehir Hastanesi immünfiksasyon elektroforezi verilerinin değerlendirilmesi
Aziz ŞENER, Gülce KİREN, Canan TOPÇUOĞLU, Gülşah DEMİRCİ, Alpaslan ÖZTÜRK, Şeyda ÖZDEMİR,
Funda GUÇEL, Serap FIRAT
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.37630 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 363 - 368 
2. Kırşehir ilinde Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda Hepatit C virus genotipleri: 9 yıllık sonuçların değerlendirilmesi
Hepatitis C virus genotypes in patients with Hepatitis C infection in Kırşehir province: Evaluation of 9 year results
Tuğba AVAN MUTLU
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.79664 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 369 - 376 
3. Türkiye'de tansiyon, kan şekeri ve kolesterol ölçümü koruyucu sağlık hizmetlerinin kullanımını etkileyen faktörler, 2019 yılı
Factors affecting the use of blood pressure, blood sugar and cholesterol measurement preventive health services in Türkiye, 2019
Leyla KANMAZ DEMİR, Özgür UĞURLUOĞLU
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.78466 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 377 - 392 
4. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnç oranlarının yıllara göre değişimi: 7 yıllık analiz
Change in antimicrobial resistance rates in *Pseudomonas aeruginosa* isolates by years: Analysis for seven years
Ahmet MANSUR, Ayten GÜNDÜZ
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.18828 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 393 - 400 
5. Bayburt ili 2019-2022 yılları arası kan kültürü sonuçlarının analizi
Analysis of blood culture results between 2019-2022 in Bayburt province
Sümeyra KAYALI
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.75301 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 401 - 408 
6. Modulation of the immunological response to acute stress in rats is aided by serotonin
Sıçanlarda akut strese karşı immünolojik yanıtın modülasyonu serotonin tarafından desteklenmektedir
Ayşe Meltem SEVGİLİ, Kutluhan ERTEKİN
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.63239 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 409 - 418 
7. Arachidonoylcyclopropylamide (ACPA) reduces viability and induces endoplasmic reticulum stress in glioma cells
Araşidonilsiklopropilamid (ACPA) glioma hücrelerinin canlılığını azaltır ve endoplazma retikulumu stresini indükler
Elif KARAKOÇ, Merve AYAN TÜRELİ, Rumeysa Havvanur HANELÇİ, Ümran ERSOY, Sevil OSKAY HALAÇLI, Pergin ATILLA
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.75133 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 419 - 426 
8. Türkiye'de yılan ısırması ve akrep sokma vakalarının karşılaştırmalı tanımlayıcı epidemiyolojik değerlendirilmesi
Descriptive epidemiological evaluation of snake bite and scorpion sting cases in Türkiye
Mestan EMEK, Yasemin NUMANOĞLU ÇEVİK, Ayşe CETİN, Fırat KÖSE, Çağrı Emin ŞAHİN, Tarkan Mustafa YAMANOĞLU, Emsal ÇETİN, Edibe Nurzen NAMLI BOZKURT, Mehmet Ali KANAT
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.03710 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish") 427 - 440 
9. Opportunistic intestinal parasites, *Helicobacter pylori*, and co-infection in patients living with HIV: Prevalence and risk factors
HIV pozitif bireylerde fırsatçı bağırsak parazitleri, *Helicobacter pylori* ve koenfeksiyon: Prevalans ve risk faktörleri
Asmaa IBRAHİM, Vahid RAISSI, Mahmoud GADALLA
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.90688 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 441 - 450 
10. Investigation of patients with and without anti-filamentous-actin staining patterns in terms of clinical and laboratory data in the ASMA positive population
ASMA pozitif popülasyonda anti-filamentöz-aktin boyanma paternleri olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar verileri açısından incelenmesi
Emrah SALMAN
Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.29939 (Dili: "İngilizce" - Language: "English") 451 - 462 

11. Social policies in health services in terms of age discrimination and for the elderly individuals

Sağlık hizmetlerinde yaşlı ayrımcılığı ve yaşlılara yönelik sosyal politikalar

Harika ŞEN, Abide AKSUNGUR

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.21957 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

463 - 474



12. Scientific validity and reliability analysis of YouTube videos on hand hygiene in the COVID-19 pandemic

COVID-19 pandemisi döneminde el hijyenine ilişkin YouTube videolarının bilimsel analizi

Tuğba GÜLER SÖNMEZ

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.80775 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

475 - 482



■ Olgu Sunumu / Case Report

13. Invasive fungal infection in tissue biopsy sample: *Candida albicans*

Doku biyopsisi örneğinde invaziv fungal enfeksiyon: *Candida albicans*

Neşe İNAL, Ülkü Zeynep ÜREYEN ESERTAŞ

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.28009 (Dili: "İngilizce" - Language: "English")

483 - 488



■ Derleme / Review

14. Toksoplazmozis; patogeneze ve immunité

Toxoplasmosis; pathogenesis and immunity

Esra Gül TURSUN, Gönül ASLAN

Doi: 10.5505/TurkHijyen.2025.75418 (Dili: "Türkçe" - Language: "Turkish")

489 - 506



Evaluation of immunofixation electrophoresis data of Ankara Etlik City Hospital

Ankara Etlik Şehir Hastanesi immünoifiksasyon elektroforezi verilerinin değerlendirilmesi

Aziz ŞENER¹ (ID), Gülce KİREN² (ID), Canan TOPÇUOĞLU¹ (ID), Gülşah DEMİRCİ¹ (ID), Alpaslan ÖZTÜRK¹ (ID), Şeyda ÖZDEMİR¹ (ID), Funda GÜÇEL¹ (ID), Serap FIRAT¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: Monoclonal gammopathy is the abnormal proliferation of a single clone of B cell lineages, producing monoclonal immunoglobulin (M-protein). Serum protein electrophoresis (SPE) and immunofixation electrophoresis (IFE) are commonly used to detect M-protein. IFE is mainly used to detect M-protein types and clonality. The results of urine and serum immunofixation electrophoresis (IFE) tests performed in the laboratory of our newly established hospital were retrospectively evaluated.

Methods: The study included 962 serum immunofixation electrophoresis results analyzed with Hydrasis 2 (Sebia, France) between November 1, 2022, and May 1, 2023, in our laboratory. In addition, the results of 51 samples from patients who had paraprotein bands in serum immunofixation electrophoresis and who requested urine immunofixation electrophoresis were included.

Results: Paraprotein band was detected in 220 (22.9%) of 962 serum immunofixation electrophoresis results. A paraprotein band was detected in

ÖZET

Amaç: Monoklonal gammopati, monoklonal immünooglobulin (M-protein) üreten tek bir B hücre klonunun anormal çoğalmasdır. Serum protein elektroforezi (SPE) ve immünoifiksasyon elektroforezi (IFE) M-proteinini tespit etmek için yaygın olarak kullanılır. IFE esas olarak, M-protein tiplerini ve klonaliteyi tespit etmek için kullanılır. Yeni kurulan hastanemizin laboratuvarında analiz edilmiş idrar ve serum IFE testlerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmaya laboratuvarımızda 1 Kasım 2022 ile 1 Mayıs 2023 tarihleri arasında Hydrasis 2 (Sebia, Fransa) ile analiz edilen 962 serum immünoifiksasyon elektroforezi sonucu dahil edilmiştir. Ayrıca, serum immünoifiksasyon elektroforezinde paraprotein bantları olan ve idrar immünoifiksasyon elektroforezi istenen hastalardan alınan 51 örneğin sonuçları da dahil edilmiştir.

Bulgular: Toplam 962 serum immünoifiksasyon elektroforezi sonucunun 220 (%22,9)'sinde paraprotein bandı tespit edilmiştir. Serum immünoifiksasyon

¹Ankara Etlik City Hospital, Medical Biochemistry Clinic, Ankara, Türkiye

²Bitlis Adilcevaz Oncology Hospital, Medical Biochemistry Clinic, Bitlis, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Aziz ŞENER

Varlık mah. Halil Sezai Erkut caddesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Yenimahalle / Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : dr.azizsener@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17.07.2023

Kabul Tarihi / Accepted : 09.11.2024

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.37630

Şener A, Kiren G, Topcuoğlu C, Demirci G, Öztürk A, Özdemir Ş, Güçel F, Fırat S. Evaluation of immunofixation electrophoresis data of Ankara Etlik City Hospital. Turk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 363 - 368

the urine immunofixation electrophoresis of 18 (34.6%) of 52 patients with paraprotein bands in serum immunofixation electrophoresis. In serum immunofixation electrophoresis, IgG kappa monoclonal band in 66 (30%) patients, IgG lambda monoclonal band in 50 (22.7%) patients, IgA kappa monoclonal band in 19 (8.6%) patients, IgA lambda monoclonal band in 14 (6.4%) patients, free light chain band in 22 (%10) patients were detected.

Conclusion: We detected IgG kappa as the most common paraprotein band and IgG lambda as the second most common paraprotein band. Our study provided an opportunity to predict the frequency and type of monoclonal gammopathy detected in our newly established hospital laboratory and to compare it with literature data. Moreover, the data obtained in the study has enabled opportunities for comparison with hospital laboratories to be established in the future.

Key Words: Monoclonal gammopathy, immunofixation electrophoresis, plasma cell dyscrasias, paraproteinaemias

elektroforezinde paraprotein bandı saptanan 52 hastanın 18 (%34,6)'inin idrar immünfiksasyon elektroforezinde paraprotein bandı saptanmıştır. Serum immünfiksasyon elektroforezinde 66 (%30) hastada IgG kappa monoklonal bant, 50 (%22,7) hastada IgG lambda monoklonal bant, 19 (%8,6) hastada IgA kappa monoklonal bant, 14 (%6,4) hastada IgA lambda monoklonal bant, 22 (%10) hastada serbest hafif zincir bandı tespit edilmiştir.

Sonuç: En sık görülen paraprotein bandı olarak IgG kappa ve ikinci en sık görülen paraprotein bandı olarak IgG lambda tespit ettik. Çalışmamız, yeni kurulan hastane laboratuvarımızda tespit edilen monoklonal gammopati sıklığını ve tipini tahmin etme ve literatür verileri ile karşılaştırma imkanı vermiştir. Ayrıca, çalışmada elde edilen veriler, gelecekte kurulacak hastane laboratuvarları ile karşılaştırma yapılmasına olanak sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Monoklonal gammopati, immünfiksasyon elektroforezi, plazma hücre diskrazileri, paraproteinemiler

INTRODUCTION

A monoclonal gammopathy is defined as the electrophoretically and antigenically homogeneous monoclonal protein production (M-protein, paraprotein) of a single clone of B lymphocytes and/or plasma cells that has proliferated beyond the limits of normal control mechanisms (1). Monoclonal gammopathy-associated disorders can be divided into several categories, including plasma cell dyscrasias (such as multiple myeloma, smoldering multiple myeloma, and monoclonal gammopathy of undetermined significance), B-cell lymphoproliferative disorders (such as non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, and Waldenstrom's macroglobulinemia), connective

tissue disorders (such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus), infections (such as hepatitis C and HIV), dermatological disorders (such as diffuse plane xanthomatosis and subcorneal pustular dermatosis), renal disorders (such as anti-glomerular basement membrane disease and dense deposit disease), neurological disorders (such as sporadic late-onset nemaline myopathy and corneal copper deposition), and other disorders (such as cryoglobulinemia, capillary leak syndrome, and cold agglutinin disease) (2).

Serum protein electrophoresis (SPE) and immunofixation electrophoresis (IFE) are commonly used to detect M-protein (3). While SPE is a relatively inexpensive and straightforward method for detecting M-protein, it has some limitations in detecting low

levels of M-protein or other abnormalities that are difficult to separate from normal protein bands (4). In such cases, additional tests such as IFE and serum free light chain assay may be required to confirm the presence of abnormal proteins. IFE is a laboratory technique that uses electrophoresis and immunoprecipitation methods to separate and identify proteins in a patient's blood or urine sample. It provides greater sensitivity and specificity, higher resolution, and the ability to detect low levels of target proteins compared to traditional electrophoresis (5).

In this study, we evaluated the results of urine and serum IFE tests performed in our newly established hospital laboratory retrospectively. Our objectives were to determine the number of patients with paraprotein bands detected in serum and urine IFE test results, the types of paraprotein bands detected, and whether patients with or without paraprotein bands had a history of plasma cell dyscrasia or a de novo diagnosis.

MATERIAL and METHOD

We included 962 serum immunofixation electrophoresis results that were analyzed in our Ankara Etlik City Hospital laboratory between 01/11/2022 and 01/05/2023. In addition, 51 specimen results from patients who had positive bands on serum immunofixation electrophoresis and were requested to undergo urine immunofixation electrophoresis were included. Initial results from patients with more than one IFE result were included. All samples were analyzed in our laboratory using the Hydrasys 2 analyser (Sebia, France). Final diagnoses of patients were reviewed. Patients' clinical diagnoses and investigations were obtained from our hospital's hospital information management system. All percentages in the study are given at 95% confidence interval (CI). All calculations were made from the website (<https://www.openepi.com/Proportion/Proportion.htm>).

The study was approved by the Etlik City Hospital

Clinical Research Ethics Committee (Date: 17.05.2023 and Number: AEŞH-EK1-2023-155).

RESULTS

The mean age of patients included in the study was 62.3 years. 498 were female, and 464 were male of the 962 patients included in the study.

Paraprotein band was detected in 220 (22.9% [95%CI: 20.3%-25.6%]) of 962 serum IFE results. A paraprotein band was detected in the urine IFE of 18 of 52 (34.6% [95%CI: 22.7%-48.2%]) patients with paraprotein band in serum IFE.

In serum IFE, IgG kappa monoclonal band in 66 (30.0% [95%CI: 24.2%-36.3%]) patients, IgG lambda monoclonal band in 50 (22.7% [95%CI: 17.6%-28.6%]) patients, IgA kappa monoclonal band in 19 (8.6% [95%CI: 5.4%-12.9%]) patients, IgA lambda monoclonal band in 14 (6.4% [95%CI: 3.7%-10.2%]) patients, free light chain band in 22 (10.0% [95%CI: 6.5%-14.5%]) patients were detected (Table 1). Among the the types of monoclonal bands detected in urine IFE, kappa free light chain bands were detected in seven (38.9% [95%CI: 18.9%-62.3%]) patients, lambda free light chain bands were detected in six (33.3% [95%CI: 14.8%-56.9%]) patients, and heavy + light chain monoclonal bands were detected in five (27.8% [95%CI: 11.0%-51.3%]) patients. Of the patients with paraprotein bands detected in serum IFE, 65.9% (95%CI: 59.5%-72.0%) were previously diagnosed or newly diagnosed with plasma cell dyscrasias. Of the patients with bands not detected in serum IFE, 11.3% (95%CI: 9.2%-13.8%) were previously diagnosed or newly diagnosed with plasma cell dyscrasia.

DISCUSSION

An abnormal amount of M-protein production characterizes monoclonal gammopathies. The M-protein produced can cause many serious complications. These M protein-related complications can take the form of nephropathy and neuropathy (6,7). Nephropathy can result from tubular

Table 1. Paraproteinemia types detected by serum immunofixation electrophoresis

Paraprotein type	Number	Percentage (%)
IgG-Kappa	66	30.0% (95%CI: 24.2%-36.3%)
IgG-Lambda	50	22.7% (95%CI: 17.6%-28.6%)
IgA-Kappa	19	8.6% (95%CI: 5.4%-12.9%)
IgA-Lambda	14	6.4% (95%CI: 3.7%-10.2%)
IgM-Kappa	12	5.5% (95%CI: 3.0%-9.1%)
IgM-Lambda	8	3.6% (95%CI: 1.7%-6.8%)
Biclonal IgG-Kappa	7	3.2% (95%CI: 1.4%-6.2%)
Biclonal IgG-Lambda	2	0.9% (95%CI: 0.2%-3.0%)
IgG-Kappa + Free light chain	7	3.2% (95%CI: 1.4%-6.2%)
IgG-Lambda + Free light chain	3	1.4% (95%CI: 0.4%-3.7%)
Biclonal IgA-Lambda	3	1.4% (95%CI: 0.4%-3.7%)
Biclonal IgG-Kappa + IgG-Lambda	3	1.4% (95%CI: 0.4%-3.7%)
Biclonal IgM-Kappa	2	0.9% (95%CI: 0.2%-3.0%)
IgM-Kappa + Free light chain	2	0.9% (95%CI: 0.2%-3.0%)
Free light chain	22 (16 lambda, 6 kappa)	10.0% (95%CI: 6.5%-14.5%)

Table showing serum IFE results. The most common type of paraprotein was IgG kappa, and the second most common type was IgG lambda. All percentages are presented with 95% confidence intervals.

dysfunction caused by M-proteins accumulation in the renal tubules (7). IFE is used to evaluate paraproteinemia diagnosis and follow-up and monitor paraproteinemia-related complications. Plasma cell dyscrasias are among the causes of monoclonal gammopathy. IFE is used for the diagnosis and treatment monitoring of plasma cell dyscrasias and is the gold standard diagnostic method for determining M protein type and clonality. Determination of M-protein type is essential for assessing prognosis and treatment options in multiple myeloma (MM). IgD-secreting MM has a worse prognosis than other MM subtypes (8). In our study, we evaluated the results of IFE analyzed in our newly established hospital laboratory from the start of analyses until May 2023.

We detected paraprotein bands in 220 of 962 serum IFE results included in the study. The most common type of paraprotein was IgG kappa, and

the second most common type was IgG lambda. In a retrospective study by Dikker et al. evaluating 403 serum IFE results, the paraprotein band detection rate was, similar to our study. Furthermore, similar to our data, IgG kappa and IgG lambda were the most frequently detected paraprotein bands. In addition, paraprotein bands were detected in the urine IFE of 22.2% (95%CI: 20.4%-24.6%) of patients in whom paraprotein bands were detected in the serum IFE and urine IFE were requested (9). In a retrospective study by Ercan et al. evaluating 688 serum IFE results, the rate of paraprotein band detection was 17.9% (95%CI: 15.1%-20.9%). The most common paraprotein types detected were IgG kappa and IgG lambda. Our detection rate of both paraprotein bands was relatively low compared to the study by Ercan et al. This may be because the detection rates of the biclonal IgG kappa and IgG lambda paraprotein bands

detected in our study were reported under a separate heading (10). In a retrospective study by Civil et al. evaluating the serum IFE results of 6767 patients, the paraprotein band's detection rate was 21.4% (95%CI: 20.4%-22.4%). According to their data, the most common paraprotein bands detected were IgG kappa (29.5% [95%CI: 27.2%-31.9%]) and IgG lambda (12.7% [95%CI: 11.1%-14.5%]). In addition, paraprotein bands were detected in 27 (55.1% [95%CI: 41.1%-68.5%]) of 49 patients in whom paraprotein bands were detected in serum IFE and urine IFE were requested. In our study, this rate was 34.6% (95%CI: 22.7%-48.2%). When evaluating both the study by Civil et al. and our study, it is noteworthy that the rate of urine IFE request is low in patients with band positivity in serum IFE. This may explain the difference in the detection rates of paraprotein bands in urine IFE, as insufficient samples may have influenced the results (11). In general, IgG kappa is detected with the highest frequency and IgG lambda with the second highest frequency in the detection frequency of paraprotein band types, as our data, and also found in studies performed by retrospective evaluation of serum IFE results. One of the reasons for this situation may be that IgG immunoglobulin comes first when serum immunoglobulin levels are assessed. Another reason is that the most significant cause of monoclonal gammopathy is plasma cell dyscrasia. IgG subtypes are detected proportionally more often in M-protein typing in monoclonal gammopathy undetermined significance and multiple myeloma patients (12, 13). We found that 11.3% (95%CI: 9.2%-13.8%) of patients

in whom we could not detect bands in serum IFE had a plasma cell dyscrasia diagnosis, which may be due to two reasons. Firstly, we did not differentiate between newly diagnosed and previously diagnosed patients and included patients in remission. The second reason may be due to non-secretory MM patients. Non-secretory MM has an incidence of 1-5% of all myelomas. These cases are characterized by the absence of M protein on SPE and serum IFE. Free light chain assays are more sensitive in non-secretory MM cases than SPE (14). We also found that 65.9% (95%CI: 59.5%-72.0%) of patients in whom we detected bands in serum IFE were diagnosed with plasma cell dyscrasia. Monoclonal gammopathy-related diseases other than the plasma cell dyscrasias mentioned in the introduction may have caused the remainder.

In laboratory applications, it is crucial to conduct verification and validation studies prior to the utilisation of new analyzers. Furthermore, it is essential to monitor the outcomes subsequent to the implementation of the analyzer. Our findings revealed that our results were consistent with the literature data, which provides reassurance regarding the reliability of a newly installed analyzer. We propose that every hospital laboratory should regularly monitor the results following the installation of a new electrophoresis device.

In conclusion, our study provided an opportunity to predict the frequency and type of monoclonal gammopathy detected in our newly established hospital laboratory and to compare it with literature data. It also contributed data to the literature.

ACKNOWLEDGMENTS

* The 398 patient data used in this study were presented as an oral presentation at the XXIIIth National Congress of Clinical Biochemistry.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Etlik City Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 17.05.2023 and Number: AEŞH-EK1-2023-155).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Deveci K, Korkmaz S, Sancakdar E, Acibucu D, Alkan F. The evaluation of serum protein and serum immunofixation electrophoresis results in patients with monoclonal and polyclonal gammopathy: A single center experience. *Int J Blood Res Disord*, 2015; 2:17.
2. Murray DL. Laboratory Methods for Analyzing Monoclonal Proteins. In: Uptodate, Post, TW (ED), Uptodate, Waltham, MA. (Accessed on May 3, 2023) <https://www.uptodate.com/contents/laboratory-methods-for-analyzing-monoclonal-proteins>
3. Katzmann JA. Screening panels for monoclonal gammopathies: time to change. *Clin Biochem Rev*, 2009;30(3):105-11.
4. Wahed A, Dasgupta A. Chapter 7. Monoclonal Gammopathy and Its Detection. In : Hematology and Coagulation. 2015.
5. Abraham RS, Barnidge DR, Lanza IR. Assessment of Proteins of the Immune System. In: Clinical Immunology, Principles and Practice: Fourth Edition. Elsevier Inc. 2013:1145-59.
6. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*, 2017;92(5):838-50.
7. Joan Bladé, Cibeira MT. M-protein-related disorders: MGCS. *Blood*, 2018; 132 (14): 1464-5.
8. MacDougall KN, Rafay Khan Niazi M, Rehan M, Xue W, Dhar M. Immunoglobulin D multiple myeloma: A rare variant. *Cureus*, 2022;14(2):e21912.
9. Dikker O, Şahin M. Serum immünofikasyon elektroforezi verilerinin değerlendirilmesi: Bir yıllık deneyim. *Türk Klin Biyokim Derg*, 2018;16(3): 170-6.
10. Ercan M, Oğuz E, Uysal S, Sezer S, Topçuoğlu C, Yılmaz FM. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi immünofikasyon elektroforezi verilerinin değerlendirilmesi. *J Clin Exp Invest*, 2013; 4(2): 148-52.
11. Civil Y, Bilgici B, Atay MH. (2022). Evaluation of serum immunofixation electrophoresis and protein electrophoresis data . *Doğu Karadeniz Sağ Bil Derg*, 2022;1(2):11-24.
12. Kyle Robert A. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Eng J Med*, 2006; 354(13);1362-9.
13. Kyle, Robert A. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc*, 2004;79(7).
14. Faramarz Naeim P, Nagesh Rao Sophie X, Song Wayne W. Grody, Plasma Cell Neoplasms, Atlas of Hematopathology. Academic Press, 2013; 481-502.

Kırşehir ilinde Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda Hepatit C virus genotipleri: 9 yıllık sonuçların değerlendirilmesi

Hepatitis C virus genotypes in patients with Hepatitis C infection in Kırşehir province: Evaluation of 9 year results

Tuğba AVAN MUTLU¹ (ID)

ÖZET

Amaç: Hepatit C virusu (HCV) kronik hepatitlerin en önemli nedenlerinden biridir. HCV tedavi öncesinde genotip tayininin yapılması hasta yönetimi açısından önerilmektedir. Bu çalışmada da amaç, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen HCV RNA pozitif örneklerde, HCV genotip dağılımının belirlenmesidir.

Yöntem: Çalışmamıza 1 Temmuz 2014 - 1 Temmuz 2023 yılları arasında HCV genotip tayini için gönderilen HCV-RNA pozitif kronik hepatit C'li hastalara ait kan örnekleri dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, hastane elektronik bilgi sisteminden elde edilmiştir. HCV-RNA düzeyleri 2014-2022 yılları arasında gerçek zamanlı PCR yöntemi Cobas TaqMan (Roche Diagnostics, Almanya) cihazı ile, 2022 ve 2023 yıllarında Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Türkiye) cihazı ile araştırılmıştır.

Bulgular: Örneklerden 84 (%59)'ünün genotip 1, 15 (%11)'inin genotip 2, 21 (%15)'inin genotip 3 ve 19 (%13)'ünün ise genotip 4 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 3 (%2) hastada mix genotip saptanmıştır. Genotip 1

ABSTRACT

Objective: Hepatitis C virus (HCV) is one of the most important causes of chronic hepatitis. Genotype determination before HCV treatment is recommended for patient management. The aim of this study is to determine the HCV genotype distribution in HCV RNA positive samples sent to Kırşehir Training and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory.

Methods: Blood samples of HCV-RNA positive chronic hepatitis C patients sent for HCV genotype determination between July 1, 2014 and July 1, 2023 were included in our study. Demographic data of the patients were obtained from the hospital electronic information system. HCV-RNA levels were investigated with the real-time PCR method Cobas TaqMan (Roche Diagnostics, Germany) device between 2014 and 2022, and with the Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Turkey) device in 2022 and 2023.

Results: It was determined that 84 (59%) of the samples were genotype 1, 15 (11%) were genotype 2, 21 (15%) were genotype 3 and 19 (13%) were genotype 4. Additionally, mixed genotype was detected in 3 (2%)

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırşehir EAH., Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kırşehir, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Tuğba AVAN MUTLU

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırşehir EAH., Mikrobiyoloji Lab., Kırşehir - Türkiye

E-posta / E-mail : tuba.avan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.09.2023

Kabul Tarihi / Accepted : 12.08.2024

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.79664

Avan Mutlu T. Kırşehir ilinde Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda Hepatit C virus genotipleri: 9 yıllık sonuçların değerlendirilmesi. Türk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 369 - 376

olarak saptanan örneklerin 14 (%10)'ü genotip 1a, 58 (%41)'i genotip 1b ve 12 (%8)'si genotip 1 olarak tespit edilmiştir. Numunelerden 123 (%87)'ü Türk hastalardan oluşurken 19 (%13)'u yabancı uyruklu hastalardan oluşmaktadır. Bu 19 hastanın 6 (%31,5)'sinin genotip 1, 2 (%10,5)'sinin genotip 2, 7(%37)'sinin genotip 3, 3 (%16)'ünün genotip 4 ve 1 (%5)'inin mix genotipte olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: HCV genotiplerinin dağılımı göçler ve yaşam standartlarının değişmesi ile sürekli değişim göstermektedir. HCV genotiplerinin belirlenmesi ve takibi, epidemiyolojik verilerin düzenli kaydedilmesine olanak vermiştir. Bu sayede hasta takibi ve yönetiminin daha sistematik olmasına katkı sağlamıştır. Bu çalışmada, HCV genotip 1b ülkemiz genelinde yapılan çalışmalara benzer şekilde en yüksek oranda görülmekle birlikte, genotip 1 dışındaki genotipler de hastalarımızda saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virusü, genotip, epidemiyoloji

patients. Of the samples detected as genotype 1, 14 (10%) were found to be genotype 1a, 58 (41%) were genotype 1b and 12 (8%) were genotype 1. While 123 (87%) of the samples consisted of Turkish patients, 19 (13%) of them consisted of foreign patients. Of these 19 patients, 6 (31.5%) had genotype 1, 2 (10.5%) had genotype 2, 7 (37%) had genotype 3, 3 (16%) had genotype 4 and 1 (%5) It was determined that were in mixed genotype.

Conclusion: The distribution of HCV genotypes constantly changes with migration and changing living standards. Determination and follow-up of HCV genotypes allowed regular recording of epidemiological data. In this way, it contribute to more systematic patient follow-up and management. In this study, although HCV genotype 1b was seen at the highest rate, similar to studies conducted throughout our country, genotypes other than genotype 1 were also detected in our patients.

Key Words: Hepatitis C virus, genotype, epidemiology

GİRİŞ

Hepatit C virusu (HCV), Flaviviridae ailesine ait bir virustür. Kronik hepatitlerin %70'inin ve akut hepatitlerin %20'sinin nedeni olarak HCV gösterilmektedir (1). Kronik HCV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde %10-40 oranında siroza ilerler ve bunların da yılda %1-5'inde hepatosellüler karsinom gelişir (2). Yapılan araştırmalarda virusün altı (1-6) genotipinin olduğu gösterilmiştir: Genotip 1'de 1a ve 1b alt tipleri; genotip 2,3 ve 4'de çok sayıda alt tipler; genotip 5 ve 6'da ise birer alt tip bulunmaktadır. İçlerinde genotip 1a ve 1b'ye karşı interferon tedavisine yanıt daha azdır ve kronik karaciğer hastalığı daha hızlı gelişir (1, 3). Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda ağırlıklı olarak genotip 1b'nin gözlemlendiği belirlenmiştir. Dünya genelinde ise

en sık genotip 1 ve 3 tespit edilmiştir (4). Bu çalışma, HCV RNA pozitif hastaların HCV genotip tayinlerinin yapılarak hem klinik tedavi yönetimine destek vermek hem de bölgemizin HCV genotip epidemiyolojisine yönelik yıllara göre değişimini göstererek literatüre katkı sağlanması açısından önemlidir. Ülkemize son yıllarda gerçekleşmiş olan göçler nedeni ile genotip dağılımının değişmiş olabileceği bu çalışmanın ayrı bir önemini arz etmektedir. Bu çalışma ile Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapılan HCV genotiplendirmesine ait sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve son dokuz yıl içinde genotip dağılımındaki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

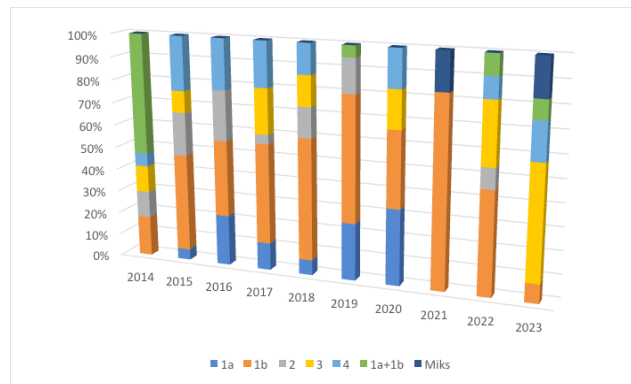
Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Temmuz 2014 - 1 Temmuz 2023 yılları arasında HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan HCV-RNA pozitif hastalardan HCV genotip tayini için gönderilen kan örneklerine ait sonuçlar hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastaların verileri dahil edilmiştir. HCV-RNA düzeyleri 2014-2022 yılları arasında gerçek zamanlı PCR yöntemi Cobas TaqMan (Roche Diagnostics, Almanya) cihazı ile, 2022 ve 2023 yıllarında Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Türkiye) cihazı ile araştırılmıştır. HCV-RNA pozitif saptanan kişilerden steril koşullarda alınan venöz kandan serum ayrılmış ve çalışma gününe kadar -40° C'de saklanmıştır. HCV RNA genotip çalışması, genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a ve 6'yı saptayan 2014-2018 yılları arasında Linear Array Hepatitis C virus Genotyping Test (Roche Diagnostics, Almanya); 2018-2022 yılları arasında ABI 3130xl genetic analyzer (Applied Biosystems, MA, U.S.A); 2022 yılı sonrası Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Türkiye) cihazları ile tespit edilmiştir. Veriler Microsoft Excel®'e girilerek düzenlenmiştir. Ortalama, standart sapma ve yüzde değerler hesaplanarak gerekli kıyaslamalar yapılmıştır.

Bu çalışma, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı

ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:27.09.2022, Karar no: 2022-17/159).

BULGULAR

Toplam 142 hastadan alınan veriler incelenmiştir. Hastalardan 75 (%52,8)'inin kadın 67 (%47,2)'sinin erkek olduğu, yaşlarının 21 ile 92 arasında değiştiği, yaş ortalamalarının 59,4(±18,9) olduğu gözlenmiştir. Hastalara ait viral yük $3,94 \times 10^2$ kopya/ml ile $3,92 \times 10^7$ kopya/ml arasında bulunmuş, ortalama değer $1,4 \times 10^6$ kopya/ml olarak saptanmıştır. Örneklerden 84 (%59,1)'ünün genotip 1, 15 (%10,5)'inin genotip 2, 21 (%14,7)'inin genotip 3 ve 19 (%13,3)'unun ise genotip 4 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 3(%2) hastada miks (1+2,3+6, 3+4+6) genotip saptanmıştır. Genotip 1 olarak saptanan örneklerin 14 (%10)'ü genotip 1a, 58 (%41)'i genotip 1b ve 12 (%8)'si genotip 1 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Numunelerden 123 (%87)'ü Türk hastalara aitken 19 (%13)'ü yabancı uyruklu hastalardandır. Bu 19 hastanın 6 (%31,5)'sinin genotip 1, 2 (%10,5)'sinin genotip 2, 7 (%37)'sinin genotip 3, 3 (%16)'ünün genotip 4 ve 1 (%5)'inin miks (3+4+6) genotipte olduğu belirlenmiştir. Yıllara göre değişim incelendiğinde her yıl en sık görülen tip genotip 1 iken sadece 2023 yılının ilk yarısında en sık görülen tip genotip 3 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada incelenen hasta verilerinin yıllara göre değişimi Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Saptanan HCV genotiplerinin yıllara göre dağılımı

Tablo 1. HCV genotip türlerinin; yaş, cinsiyet ve yabancı uyruklu hasta sayısına göre dağılımı

Genotip	Sayı n(%)	Yaş [Ort(±SS)]	Kadın n(%)	Erkek n (%)	Yabancı Uyruklu Hasta n(%)
1	84(59,1)	62,8(±17,3)	45(53,5)	39(46,5)	6(%31,5)
2	15(10,5)	61,6(±15,3)	13(86,6)	2(13,4)	2(%10,5)
3	21(14,7)	38,8(±14,2)	5(23,8)	16(76,2)	7(%37,0)
4	19(13,3)	66,1(±18,6)	11(57,8)	8(42,2)	3(%16,0)
Miks	3(2,1)	55,3(±25,5)	1(33,3)	2(66,6)	1(%5,0)
Toplam	142(100,0)	59,4(±18,9)	75(52,8)	67(47,2)	19 (100,0)

Ort:Ortalama, SS: Standart Sapma

TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde başta olmak üzere HCV enfeksiyonu, tüm dünyada yaygın olması ve henüz bir aşısının olmaması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak hayatımızda yer almıştır. Çalışmamız, hastanemizin il genelindeki tek hastane olması nedeniyle Kırşehir ilindeki HCV genotip verilerinin son dokuz yıllık değişimini sunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre küresel olarak, 58 milyon insanda kronik hepatit C virusü enfeksiyonu olduğu, her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyon meydana geldiği ve 2019'da yaklaşık 290 bin kişinin hepatit C nedeniyle siroz ve hepatosellüler karsinomdan öldüğü tahmin edilmiştir (5).

Prognoz ve antiviral tedavinin etkisini değiştiren HCV'nin birçok genotipi bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi öncesi genotip tanımlamasının yapılması uzmanlarca önerilmiştir. HCV genotipleri dünya genelinde coğrafi olarak farklılıklar gösterse de genotip 1 %49 oran ile en sık tespit edilirken; genotip 3 (%17,9), genotip 4 (%16,8), genotip 2 (%2,0) ve genotip 6 (%1,4) sırayla onu takip etmiştir (6). Genotip 1, Amerika, Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Orta Asya ve Doğu Asya'da; genotip 2 özellikle Batı Afrika'da; genotip 3 Hindistan ve Pakistan'da; genotip 4 Sahraaltı Afrika, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da; genotip 5 Güney Afrika'da; genotip 6 ise

Güney Doğu Asya'da baskın olarak tespit edilmiştir (7,8). Genotip 4 enfeksiyon oranlarının %95'i aştığı ülkeler arasında Suriye, Mısır, Kongo, Sudan, Gabon ve Katar yer aldığı bildirilmiştir (9,10). Kayman ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 1995-2011 yılları arasında ülkemizde yapılan HCV genotip dağılımını inceleyen çalışmalar derlenmiştir. Bu çalışmada toplam 23 merkezde yapılan çalışmaların verileri incelenmiştir. Çalışmaların sonucunda %57,6 oranıyla en çok genotip tip1b'nin görüldüğü, bunu %32 ile tip 4, %3,2 ile tip 2, %2,4 ile tip 1a ve 1, %1 ile tip 3'ün takip ettiği belirtilmiştir (11). 2012 sonrası yapılan çalışmalar da Tablo 2'de özetlenmiştir. 2012-2023 yılları arasında yapılan bu çalışmalarda toplam 3.837 numune çalışılmış ve en çok genotip 1b'nin (%47) olduğu, genotip 1b'den sonra genotip 1(%23) ve 3(%11)'ün onu takip ettiği gözlemlenmiştir (Tablo 2). Bu tabloya göre 2012 sonrası genotip 2 ve 4 %5'er oranında tespit edilmişlerdir. Çalışmamızda da en sık görülen tip, genotip 1b (%41) olurken onu genotip 3(%15) ve 4(%13) takip etmiştir. Çalışmamızda genotip 2 %11 oranında tespit edilmiştir. Ülkemiz verileri incelendiğinde en sık görülen tipin yıllar boyunca aynı yani genotip 1b olarak kaldığı gözlemlenmiştir. Hem kendi çalışmamız hem de Tablo 2'de verileri olan diğer çalışmaların sonuçları doğrultusunda 2012 yılı sonrası ikinci sıklıkta görülen tipin daha çok genotip 3 yönünde değiştiği tarafımızca yorumlanmıştır (11-

Tablo 2. Ülkemizde 2012-2023 yılları arasında HCV genotipleme dağılımı ile ilgili yapılan çalışma verileri (11-22).

Araştırmacı	Referans	Şehir	Yıl	n	1a	1b	1	2	3	4	Miks
Kayman T. ve ark.	11	Kayseri	2012	375	-	-	234	12	4	120	5
Kirişçi Ö. ve ark.	12	Kahramanmaraş	2013	67	-	-	27	-	40	-	-
Öztürk ve ark.	13	Adana-Hatay	2013	639	12	455	-	76	85	11	-
Sağlık İ. ve ark.	4	Antalya	2014	422	62	267	23	15	47	7	1
Aktaş ve ark.	14	Doğu Anadolu Bölgesi	2014	108	9	94	-	-	4	-	-
Borçak D. ve ark.	3	Nevşehir	2015	170	-	64	78	25	2	1	-
Akgün S. ve ark.	15	Adıyaman	2016	71	6	51	3	8	3	-	-
Us T. ve ark.	16	Eskişehir	2017	203	5	36	151	3	4	4	-
Yetim A. ve ark.	17	İstanbul	2018	36	22	-	-	2	12	-	-
Öz S. ve ark.	18	Sakarya	2019	235	13	182	5	2	20	7	6
Sarı N.D. ve ark.	19	İstanbul	2020	685	52	222	325	22	49	15	-
Gülseren Y.D. ve ark.	20	Konya	2020	240	32	142	12	13	34	7	-
Arıcı N. ve ark.	21	İstanbul	2022	386	41	229	29	10	59	8	10
Şimşek Bozok T. ve ark.	22	Mersin	2023	200	53	65	1	11	41	24	6
Toplam	-	-	-	3837 (%100)	307 (%8)	1807 (%47)	888 (%23)	199 (%5)	404 (%11)	204 (%5)	28 (%1)

22). Genotip 6, tek başına hiçbir hastamızda tespit edilmemiş olup miks enfeksiyon (3+6, 3+4+6) olarak hastanemizde ilk defa 2023 yılında tespit edilmiştir.

Çalışmamız verilerinde yaş ve cinsiyete göre genotip çeşitleri sıklığı da incelenmiştir. Bu veriler arasında genotip 3'ün tespit edildiği hastaların yaş ortalamasının, diğer genotiplere oranla daha düşük olduğu ve daha çok erkeklerde tespit edildiği görülmektedir (Tablo 1). Son zamanlarda Mersin ve Van'da yapılan benzer çalışmalarda da çalışmamız verileri ile uyumlu şekilde genotip 3, daha çok erkek ve genç hastalar arasında tespit edilmiştir (22, 23).

Çalışmamızda genotip 1, 2 ve 4'ün daha çok yaşlı ve kadın hastalarda olduğu gözlemlenmiştir. Adana'da yapılan bir çalışmada genotip 3 enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %45'i, genotip 2 enfeksiyonu olan hastaların ise %33,3'ünde damar içi uyuşturucu kullanımı olduğu ve bu hasta grubunun çoğunluğunu genç erkeklerden (%83,3) oluşturduğu bildirilmiştir (24). Mersin'de yapılan bir çalışmada, cinsiyete göre genotip dağılımı; genotip 1a erkeklerde, genotip 1b ise kadınlarda anlamlı olarak daha fazla saptanmış; genotip 4 ile enfekte hastalarda kadınların daha baskın olduğu görülmüştür (22). Van'da yapılan

çalışmada ise hastaların cinsiyetlerine göre genotip dağılımı arasında anlamlı bir farklılık izlenmediği bildirilmiştir (23).

Çalışmamızda yabancı uyruklu vatandaşlarda en sık görülen tip ise genotip 3 (%37) olarak tespit edilmiştir. Dünya sıralamasında ikinci (tüm HCV enfeksiyonlarının %25'i) sırada yer alan genotip 3 genellikle düşük-orta gelirli ülkelerde ve damar içi uyuşturucu kullananlarda daha yaygın saptanmıştır (25,26). 2012 öncesi çalışmalarda genotip 3 oranı %1 iken 2012 sonrası yapılan çalışmalarda bu oran %11'e yükselmiştir (11) (Tablo 2). Bizim çalışmamızda da genotip 3 sayısı özellikle 2023 yılında daha fazla artmıştır (Şekil 1). Bunun nedeninin özellikle son yıllarda ülkemize düşük-orta gelirli ülkelere başta olmak üzere çok fazla göç alması ve damar içi ilaç kullanım oranlarının artması olabileceği şeklinde düşünülmüştür (27). İstanbul'da yapılan bir çalışmada hem Türk hastalarda hem de yabancı uyruklu hastalarda en sık tipin genotip 1b olduğu ancak genotip 2,3 ve miks tiplerin yabancı uyruklu hastalarda yüksek oranda saptandığı belirtilmiştir (21). Mersin'de yapılan çalışmada Türk hastalarda en sık genotip 1b; yabancı uyruklu hastalarda en sık genotip 4'ün saptandığı bildirilmiştir (22).

Çalışmamızda üç hastada miks enfeksiyon tespit edilmiştir. Hastalarda miks HCV genotipinin nadiren gözükebileceği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (28). Özellikle damar içi madde

kullanan kişilerde ve homoseksüel cinsel ilişkide bulunan erkeklerde miks genotip oranı %25-39 olarak tespit edilmiştir (29). Miks genotip enfeksiyonları için risk faktörleri arasında kan nakli, kan ürünlerinin kullanımı, iğne veya şırıngaların birden fazla kullanılması, tıraş makinelerinin, delici aletlerin, tırnak makası ve diş fırçalarının paylaşılması ve diş ameliyatları yer almıştır (30).

Çalışmamız hastanemizde hedefe yönelik tedavi verilmesinde ve enfeksiyonun kontrol edilmesinde gerekli temel bilgileri sunmuştur. Hasta sayımızın az olması ve tek merkez verilerini içermesi çalışmamızı kısıtlasa da son dokuz yılda hastanemiz verilerini sunması yönünden önem arz etmiştir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise dokuz yıl gibi uzun bir döneme ait verilerin retrospektif olarak incelendiği bu süreçte çalışılan yöntemin ara ara değişmesidir. Bu değişikliğin çalışma sonuçlarını nasıl etkilediği prospektif bir çalışma yapılmadığı için bilinmemektedir. Ülkemizin diğer bölgelerinde olduğu gibi Kırşehir için referans merkezi olan kurumumuzda en sık görülen HCV genotipi 1b olarak saptanmıştır. HCV genotip verilerinin göç hareketlerinden etkilenmesi ve yaşam standartlarının sürekli değişmesi nedeni ile aralıklı olarak güncellenmesi, epidemiyolojik verilerin güncel tutulması, aşı çalışmaları ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi açısından önemli görülmüştür.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:27.09.2022, Karar no: 2022-17/159).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Seventh Edition. Philadelphia: Jones & Bartlett Publishers, 2020.
2. Akıncı E, Kayaaslan BÜ, Başbuğ AT, Eren SS, Öngürü P, Bodur H. Genotip 1b kronik hepatit C hastalarında kalıcı virolojik yanıtın değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2013;19(2):4-80.
3. Borcak D, Çağır Ü, Yalçın A. Nevşehir ilinde Hepatit C virüs genotip dağılımı ile serum alanin aminotransferaz ve kantitatif serum HCV RNA düzeyleri ilişkisi. *Ankem Derg*, 2015;29(1):36-40.
4. Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, İnan D, Ögünç D, Can Sarınoğlu R, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virus genotipleri: beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2014;48(3):429-37.
5. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>, 18 Temmuz 2023.
6. Guntipalli P, Pakala R, Kumari Gara S. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg*, 2021;84(4):637-56.
7. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 2015;61(1):77-87.
8. Manns MP, Buti M, Gane E. Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:1-19.
9. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 2015;61(1):77-87.
10. Ghaderi Zefrehi H, Gholami Fesharaki M, Sharafi H, Sadeghi F, Alavian SM. The distribution of hepatitis C virus genotypes in middle eastern countries: a systematic review and meta-analysis. *Hepatitis monthly*, 2016;16(9):e40357.
11. Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. Kayseri bölgesinde Hepatit C virüs enfeksiyonunun genotip dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2012;42(1):21-6.
12. Kirişçi Ö, Çalışkan A, Koçtürk SA, Erdoğan P, Gül M. Kahramanmaraş ili hepatit C virüs ile enfekte bireylerde genotip dağılımı ve genotipin HCV-RNA yükü ve ALT-AST ilişkisi. *Viral Hepatit Derg*, 2013;19(2):67-70.
13. Öztürk AB, Doğan ÜB, Öztürk NA, Özyazıcı G, Demir M, Akin MS, ve ark. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Turk J Med Sci*, 2014;44(4):661-5.
14. Aktas O, Özbek A, Aydın H, Özkülekçi MB. Distribution of HCV genotypes in patients of with chronic hepatitis C in the Eastern Anatolia Region. *Viral Hepatit Dergisi*, 2014;20(3):91-4.
15. Akgün S, Tarhan G, Sayiner HS, Akgün İ, Selçuk KÖK. Adıyaman ilinde hepatit C virüsü genotip dağılımının belirlenmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 2017;9(1):1-5.
16. Us T, Kaşifoğlu N, Aslan F, Aslan M, Akgun Y, Durmaz G. The distribution of hepatitis C virus genotypes of patients with chronic hepatitis C infection in the Eskisehir region of Turkey. *J Clin Analyt Med*, 2017;8(2):88-91.
17. Yetim A, Şahin M. İntravenöz madde bağımlısı gençlerde hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu: Sosyodemografik değerlendirme ve HCV genotip analizi. *Klinik Dergisi*, 2018;31(3):190.
18. Öz S, Köroğlu M, Özbek A, Demiray T, Karabay O, Trak G, ve ark. Sakarya ilinde hepatit C virüs genotip dağılımı; üç yıllık retrospektif çalışma. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2019;4(4):444-53.
19. Sarı ND, Karataş A, İnci A, Yörük G. Yerli ve yabancı hastalarda hepatit C virüs genotip dağılımının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 2020;40(2):148-53.

20. Gülseren YD, Taşbent FE, Özdemir M, Feyzioğlu B. Hepatitis C genotypes in patients with chronic hepatitis C infection: A three-year evaluation. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 2020;25(3):347-53.
21. Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, Aksaray S, Ankaralı H. Yerli ve yabancı kronik hepatit C hastalarında HCV genotiplerinin dağılımı: Altı yıllık değerlendirme. *Ankem Dergisi*, 2022;36(3),101-7.
22. Bozok TŞ, Çelik AK. Kronik Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların Hepatit C virüs genotip ve viral yüklerinin değerlendirilmesi: Beş yıllık tek merkezli retrospektif çalışma. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2023;16(1):75-82.
23. Bulut D, Sayar MS. Van ilindeki Hepatit C genotip dağılımı ve bulaş için öngörülen risklerin değerlendirilmesi, 2023, *Van Tıp Dergisi*, 2023;30(4).
24. Duran AÇ, Kibar F, Çetiner S, Yaman A. Determination of hepatitis C virus genotype and HCV infection transmission routes in Cukurova University Medical Faculty Hospital. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017;74:201-10.
25. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021;45(3):101596.
26. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet*, 2019;394:1451-66.
27. Mollaalioglu FN. Türkiye'den Suriye'ye gerçekleşen göçlerin tarihsel boyutu. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2020;8(17):1-24.
28. Viazov S, Widell A, Nordenfelt E. Mixed infection with two types of hepatitis C virus is probably a rare event. *Infection*, 2000; 28, 21-5.
29. Gowin E, Bereszyńska I, Adamek A, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Wysocki J, et al. The prevalence of mixed genotype infections in Polish patients with hepatitis C. *International J Infect Dis*, 2016;43: 13-6.
30. McNaughton AL, Thomson EC, Templeton K, Gunson RN, Leitch ECM. Mixed genotype hepatitis C infections and implications for treatment. *Hepatology*, 2014;59(3), 1209.

Türkiye’de tansiyon, kan şekeri ve kolesterol ölçümü koruyucu sağlık hizmetlerinin kullanımını etkileyen faktörler, 2019 yılı

Factors affecting the use of blood pressure, blood sugar and cholesterol measurement preventive health services in Türkiye, 2019

Leyla KANMAZ DEMİR¹ (ID), Özgür UĞURLUOĞLU² (ID)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de koruyucu sağlık hizmetlerinin (tansiyon ölçümü, kolesterol ölçümü ve kan şekeri ölçümü) kullanım düzeyini ortaya koymak ve bireylerin koruyucu sağlık hizmetlerini kullanmasında etkili olduğu düşünülen bireysel, sosyodemografik, toplumsal ve sistemsel faktörleri tespit etmektir.

Yöntem: Çalışmada, Türkiye İstatistik Kurumu tarafından ulusal düzeyde düzenli olarak yapılan Türkiye Sağlık Araştırması 2019 yılı veri seti kullanılmıştır. Türkiye Sağlık Araştırması’na katılan 18 yaş ve üzerindeki toplam 16.253 bireyden elde edilen veriler SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Araştırmada yapılan analiz sonuçlarına göre katılımcıların %88,6’sı tansiyon, %83,7’si kolesterol ve %88,9’u kan şekeri ölçtürmüştür. Katılımcılar arasından kadınlar, yaşlı bireyler, eğitim düzeyi yüksek olanlar, fiziksel aktivite yapanlar, sağlık statüsü daha kötü olanlar, çevrelerinden sosyal destek

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to reveal the level of use of preventive health services (blood pressure measurement, cholesterol measurement and blood sugar measurement) in Türkiye and to determine individual, sociodemographic, social and systemic factors that are thought to be effective in individuals’ use of preventive health services.

Methods: In the study, the Türkiye Health Survey 2019 data set, which is regularly conducted at the national level by the Turkish Statistical Institute, was used. Data obtained from a total of 16.253 individuals aged 18 and over who participated in the Türkiye Health Survey were analyzed using the SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences) program.

Results: According to the results obtained as a result of the analyzes carried out in the research, 88.6% of the participants had their blood pressure measured, 83.7% had their cholesterol measured and 88.9% had their blood sugar measured. It has been determined that among the participants, women, older individuals, those with higher

¹İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Yönetimi AD., İstanbul, Türkiye
²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Yönetimi AD., Ankara, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Leyla KANMAZ DEMİR
İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Yönetimi AD., İstanbul - Türkiye
E-posta / E-mail : leylakanmaz@aydin.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 26.02.2024
Kabul Tarihi / Accepted : 27.08.2024

sağlayabilenler ve sosyal güvence kapsamında olanların koruyucu sağlık hizmetlerini daha fazla kullandığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Koruyucu sağlık hizmetlerinin düzenli ve etkili bir şekilde kullanılması, toplumun sağlık düzeyini yükseltmek ve sağlık hizmetleri maliyetlerini azaltmak açısından önemli bir yöntemdir. Bu çalışma, Türkiye’de yaşayan bireylerin tansiyon, kolesterol ve kan şekeri ölçtürme düzeylerini ve bunu etkileyen faktörleri ortaya koyarak uluslararası karşılaştırmalara imkân sağlamaktadır. Ayrıca, koruyucu sağlık hizmetleri farkındalığını geliştirerek bu hizmetlerin kullanımını artırmak ve teşvik etmek için uygulanan politikaların gözden geçirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu bağlamda, sunulan sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaştırılması ve kalitesinin iyileştirilmesi; eğitimin niteliği ve niceliğinin yükseltilmesi; koruyucu hizmetlerin hangi yaş gruplarında ve ne sıklıkla alınması gerektiğine dair bilgilendirmeler yapılması ile sürecin etkin bir şekilde izlenmesinin bu hizmetlerin erken dönemlerde kullanımını destekleyeceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koruyucu sağlık hizmetleri, tansiyon ölçtürme, kolesterol ölçtürme, kan şekeri ölçtürme, Türkiye

education levels, those who engage in physical activity, those with poorer health status, those who can receive social support from their surroundings, and those with social security coverage use preventive health services more.

Conclusion: The regular and effective use of preventive health services is an important method for improving public health and reducing healthcare costs. This study enables international comparisons by revealing the blood pressure, cholesterol and blood sugar measurement levels of individuals living in Türkiye and the factors that affect them. In addition, the study is important in terms of reviewing the policies implemented to increase and encourage the use of these services by raising awareness of preventive health services. In this context, it is thought that facilitating access to provided healthcare services and improving their quality; increasing the quality and quantity of education; providing information on which age groups and how often preventive services should be received; and effectively monitoring the process will support the use of these services in the early stages.

Key Words: Preventive health services, blood pressure measurement, cholesterol measurement, blood sugar measurement, Türkiye

GİRİŞ

Günümüze kadar dünya çapında ölüme neden olan hastalıklar incelendiğinde, bulaşıcı olmayan hastalıkların ölüm nedenleri içerisindeki payının sürekli olarak arttığı ve 2023 yılında dünyada gerçekleşen ölümlerin dörtte üçünün bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklandığı görülmüştür (1). Dünya Sağlık Örgütü’ne göre bu eğilimin devam etmesi durumunda 2048 yılına kadar tüm ölümler içerisinde bulaşıcı olmayan hastalıkların payının %86’ya ulaşacağı tahmin edilmektedir. Türkiye’de en güncel verilerle 2023 yılında gerçekleşen ölümler

incelendiğinde, toplam ölümlerin %33,4’ünün dolaşım sistemi hastalıklarından; %15’inin kanser türlerinden ve %13,2’sinin solunum sistemi hastalıklarından kaynaklandığı (2) ve bu oranların 2019 yılından itibaren benzer bir seyirde devam ettiği tespit edilmiştir. Kalp hastalığı, akciğer hastalığı, kanser türleri ve felç gibi ölüm nedenlerinin aslında önlem alınabilir ve korunabilir hastalıklar olması (3) artan ölümlerin önlenmesinde koruyucu sağlık hizmetlerinin önemini gündeme getirmektedir.

Nüfus açısından değerlendirildiğinde Türkiye’de yaşlı nüfus olarak kabul edilen 65 yaş ve üzerindeki nüfusun son beş yılda %21,4 artarak

2023 yılında %10,2'ye yükseldiği görülmektedir. Nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus düzeyinin Türkiye'de 2060 yılına kadar %22,6'ya yükseleceği tahmin edilmektedir (4). Artan yaşlı nüfus, insanların sağlıklı kalmalarına olanak tanıyan fonksiyonel yeteneklerini geliştirmek ve sürekliliğini sağlamak için sağlıklı yaşlanmanın önemini pekiştirmektedir. Sağlıklı yaşlanma yalnızca yaşlıların fiziksel ve zihinsel kapasitelerini korumayı değil, aynı zamanda kaynakları onlara erişilebilir kılmayı da içermektedir. Ancak yaşlanan nüfus nedeniyle ölüm oranlarının artması ve hastalık yükünde meydana gelen artışlar sağlık harcamalarının ve sağlık hizmetleri finansmanı üzerindeki yükün de artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle hastalık ve sakatlıkların önlenmesi ve yönetimi yaşlanan bir toplum için gün geçtikçe daha fazla önem kazanmakta ve sağlıklı yaşlanmak için kullanılan stratejilerden biri olan koruma yaklaşımının önemini gündeme getirmektedir (5).

1940'ların sonlarında Leavell ve Clark tarafından ortaya atılan koruma düzeyleri birincil, ikincil ve üçüncül koruma olmak üzere üç düzeyde ele alınmıştır (6). Risk faktörleri mevcut iken hastalık nedenlerini ve risk faktörlerini kontrol ederek hastalık insidansını sınırlamayı amaçlayan birincil koruma, belirli bir hastalığa ya da potansiyel hasta grubuna uygulanabilir bağışıklama, aile planlaması, doğum öncesi bakım, obez bireylerde koroner arter hastalığı veya diyabet gelişimini önlemek amacıyla diyet ve egzersiz programları gibi hizmetler ve ölçümleri içermektedir (7, 8). Hastalığın başlangıcı ile tanı zamanı arasındaki döneme yönelik olan ve doğal seyrinde olan hastalığa uygulanarak hastalığın ciddi bir aşamaya ilerlemesini durdurmayı, böylelikle hastalığın prevalansını azaltmayı amaçlayan ikincil koruma, sağlık sorununun erken teşhisi yoluyla yayılmasını engellemek ve uzun vadeli etkilerini azaltmak ya da önlemeye yönelik kanser taramaları, tansiyon, kolesterol ve kan şekeri ölçümleri gibi girişimleri içermektedir (7, 9). Üçüncül koruma ise, birincil ve ikincil korunma olanaklarından yararlanamamış ve tanıda geç kalınmış hastalarda en iyi tedavi ve rehabilitasyon

olanakları yoluyla komplikasyonlardan kaçınmaya dayalı hizmetleri ifade etmektedir. Diyabeti olan kişinin göz komplikasyonları varken körlüğün ya da diyabetik nöropatisi varken bacak amputasyonlarının engellenmesi gibi yaklaşımlar geç hastalık döneminde hastalığın birey ya da toplum üzerindeki etkilerini sınırlandırmak amacıyla uygulanan teknik ve stratejilerdir (3, 6, 10). Koruyucu sağlık hizmetleri birincil, ikincil, üçüncül koruma kapsamındaki tüm yöntemleri içermektedir. Bu teknikler yardımıyla hastalıkların erken teşhisi ve takibi sağlanarak ciddi sağlık sorunlarına ve ölümlere neden olması engellenebilmektedir. Hastalıkları önlemek ve sağlığı teşvik etmenin ileriki aşamalarda hem birey hem de ülke sağlık sistemi açısından ortaya çıkabilecek yüksek finansal risklerden korunma noktasındaki kritik durumu da göz önüne alındığında koruyucu sağlık hizmetlerinin kullanımı ve kullanımda etkili olan faktörlerin incelenmesi önem arz etmektedir.

Ulusal ve uluslararası sağlık rehberleri, diyabet, kardiyovasküler hastalık, obezite gibi kronik hastalıklar için hipertansiyon, hiperglisemi, hiperkolesterolemi gibi değiştirilebilir risk faktörlerini saptamak amacıyla belirli yaş gruplarında belirli sıklıklarla özellikle tansiyon ölçümü, kolesterol ölçümü ve kan şekeri ölçümlerinin yapılmasını önermektedir (11). Bu hizmetlerin kullanımı bireysel, toplumsal ve sistemsel çeşitli faktörlere göre değişmektedir. Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, gelir durumu, sağlık statüsü, fiziksel aktivite yapma gibi bireysel faktörlerin yanı sıra kültürel etkileşim ve sosyal destek gibi toplumsal faktörler ve sosyal güvence gibi sağlık hizmetlerine erişim anlamında önem taşıyan sistemsel faktörler önemli belirleyiciler olabilmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de yaşayan bireylerin 2019 yılında tansiyon, kolesterol ve kan şekeri ölçtürme koruyucu sağlık hizmetlerini kullanma düzeyini ortaya koymak ve bireyler açısından bu hizmetlerin kullanım kararında etkili olduğu

düşünülen bireysel, sosyodemografik, toplumsal ve sistemsel faktörleri tespit etmektir. Bu doğrultuda, Türkiye İstatistik Kurumu tarafından ulusal düzeyde düzenli olarak yapılan Türkiye Sağlık Araştırması 2019 yılı veri seti kullanılmıştır.

Türkiye Sağlık Araştırması'nda 17.084'ü 15 yaş ve üzeri, 6.115'i 0-14 yaş arası çocuk olmak üzere toplam 23.199 bireye ilişkin bilgiler derlenmiştir. Veri setinde, 0-14 yaş grubundaki çocukların anket tarihinden önceki altı ay süresince geçirdikleri hastalıklara ait bilgiler ile çocuk engelliğine ilişkin verilere mevcuttur. Ayrıca, 15 yaş ve üstü bireyler için genel sağlık durumu, kronik hastalıklar, günlük

aktivitelerini yürütmede fonksiyonel yeterlilik, kişisel bakım, sağlık hizmetleri kullanımı, ilaç kullanımı, yapılan aşılar ve ölçümler ile boy ve kilo değerleri gibi bilgiler derlenmiştir (12).

Bu çalışmaya, Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyeleri doğrultusunda Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2015)'nin hazırladığı "Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Muayeneleri ve Tarama Testleri Rehberi"nde tavsiye edilen yaş grupları dahil edilmiştir (13). Rehberde önerilen yaş grupları ve sıklık bilgilerini içeren Tablo 1 aşağıda yer almaktadır.

Tablo 1. Koruyucu Sağlık Hizmetleri Kullanımına Yönelik Önerilen Yaş ve Sıklıklar

Koruyucu Sağlık Hizmeti	Tavsiyeler (Yaş, Sıklık)
Tansiyon Ölçtürme	-18 yaş ve üzeri, yılda bir kez
Kolesterol Ölçtürme	-35 yaş ve üzeri, beş yılda bir kez
Kan Şekeri Ölçtürme	-45 yaş ve üzeri, üç yılda bir kez

Türkiye Sağlık Araştırması'na katılan 23.199 birey içinden tansiyon ölçtürme için 18 yaş ve üstü 16.253; kolesterol ölçtürme için 35 yaş ve üstü 11.284 ve kan şekeri ölçtürme için 45 yaş ve üzeri 7.889 bireye ilişkin veriler çalışma kapsamında incelenmiştir.

Türkiye Sağlık Araştırması'nda yer alan ve üç farklı koruyucu sağlık hizmetinin katılımcılar tarafından kullanılıp kullanılmadığına ilişkin üç soru çalışmanın bağımlı değişkenleri olarak alınmıştır. Bu sorular aşağıdaki gibidir:

1. Tansiyonunuz en son ne zaman bir sağlık personeli tarafından ölçüldü?
2. Kolesterolünüz en son ne zaman bir sağlık personeli tarafından ölçüldü?
3. Kan şekeriniz en son ne zaman sağlık personeli tarafından ölçüldü?

Katılımcılar bu sorulara söz konusu koruyucu sağlık hizmetini kullanıp kullanmadıkları bilgisi ile eğer kullandıysalar kullanım sıklıklarını (son 12 ay içerisinde, 1 yıldan çok 3 yıldan az, 3 yıldan çok 5

yıldan az, 5 yıldan fazla süre gibi) belirterek yanıt vermektedir. Koruyucu sağlık hizmetleri ile ilgili sorulara sıklık belirten katılımcılar ilgili hizmeti kullanmış kabul edilirken, "hiçbir zaman" yanıtını veren katılımcılar ise ilgili hizmeti kullanmamış olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın bağımsız değişkenlerini ise literatür taraması sonucu ulaşılan ve bireylerin tansiyon, kolesterol ve kan şekeri ölçtürme koruyucu sağlık hizmetlerini kullanma durumları ile ilişkisi araştırılan yaş (14), cinsiyet (15), eğitim durumu (16), medeni durum (17) gibi bireysel ve demografik faktörler, algılanan sağlık statüsü (18), fiziksel aktivite (19), sosyal destek (20) ve sosyal güvence (21) faktörleri oluşturmuştur.

Elde edilen veriler SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin sosyodemografik ve bireysel özelliklerinin sunumunda tanımlayıcı istatistiklerden (frekans ve yüzde)

yararlanılmıştır. Katılımcıların tansiyon ölçtürme, kolesterol ölçtürme ve kan şekeri ölçtürme koruyucu sağlık hizmetlerini kullanma durumlarının çeşitli faktörlere göre farklılık gösterip göstermediğini tespit etmek amacıyla Ki-Kare Testleri kullanılmıştır. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi uygulanmış ve Ki-Kare Testleri sonucunda anlamlı farklılıklar tespit edilen değişkenler oluşturulan çoklu lojistik regresyon modellerine dahil edilmiştir. Yürütülen çoklu lojistik regresyon analizlerinde referans kategorilerin seçiminde, odds oranına dayalı doğru yorumlar yapabilmek amacıyla bağımsız değişkenlere ilişkin alt kategorilerde bireylerin ilgili sağlık hizmetini kullanma durumları dikkate alınmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $\alpha \leq 0,05$ olarak seçilmiştir.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan katılımcılara ilişkin tanımlayıcı bulgular Tablo 2’de yer almaktadır. Buna göre tansiyon ölçtürme için 18 yaş ve üzerindeki bireyler (n=16.253); kolesterol ölçtürme için 35 yaş ve üzerindeki bireyler (n=11.284) ve kan şekeri ölçtürme için 45 yaş ve üzerindeki bireyler (n=7.889) analizlere dahil edilmiştir.

Tablo 2’ye göre tansiyon ölçtürme hizmeti için 18 yaş ve üzerindeki katılımcıların yarısından fazlasının kadın (%54,6) katılımcılardan oluştuğu görülmektedir. Çalışma kapsamındaki bireyler arasında 35-44 yaş grubundaki bireyler çoğunluğu (%20,9) oluşturmaktadır. Katılımcıların %48’i ilköğretim; %13,1’i ise lisans ve lisansüstü eğitim mezunudur. Medeni durum açısından dağılım incelendiğinde, evli bireyler %72,1 ve bekar bireyler ise %27,9’dur. Katılımcıların %56,8’i genel sağlık durumunun iyi olduğunu belirtmiştir. Fiziksel aktivite yapan katılımcıların oranı %7,5’tir. Analizlere dahil edilen katılımcıların çoğunluğu (%57,8) ihtiyaç duyduğunda 3 veya daha fazla kişi tarafından sosyal destek alabildiğini belirtmiştir. Sosyal Güvenlik Kurumu

(SGK) bünyesinde sosyal güvence kapsamında olma duruma göre dağılımlar incelendiğinde, katılımcıların %92,1’inin sosyal güvencesinin olduğu anlaşılmaktadır.

Kolesterol ölçtürme koruyucu sağlık hizmeti kullanımı için analizlere dahil edilen 35 yaş ve üzerindeki katılımcıların %54,7’sinin kadın katılımcılardan oluştuğu saptanmıştır. Yaş grupları arasından 35-44 yaş grubundaki bireyler çoğunluğu (%30,1) oluşturmaktadır. Katılımcıların %17’sini eğitim almayanlar; %54,7’sini ilköğretim mezunları; %18,3’ünü lise ve önlisans mezunları; %10’unu ise lisans ve lisansüstü eğitim mezunları oluşturmuştur. Katılımcıların %81,5’i evlidir. Sağlık statüsünün iyi olduğunu belirten katılımcıların oranı çoğunluğu (%46,3) oluşturmaktadır. Analizlere dahil edilen katılımcıların %94,6’sı fiziksel aktivite yapmamaktadır. Katılımcıların %5,5’i ihtiyaç duyduğunda sosyal destek alabileceği güvenilir bir yakını olmadığını belirtirken %57,4’ü 3 veya daha fazla kişiden sosyal destek alabildiğini ifade etmiştir. Ayrıca SGK bünyesinde sosyal güvence kapsamında olan bireylerin oranı %94,1’dir.

Kan şekeri ölçtürme koruyucu sağlık hizmeti için çalışma kapsamına alınan 45 yaş ve üstü katılımcıların %54,9’u kadın bireylerden oluşmuştur. Yaş grupları arasından 45-54 yaş grubunda yer alan bireylerin oranı %37’dir. Katılımcıların %57,3’ü ilköğretim mezunudur ve %79,4’ü evlidir. Katılımcıların %42’sinin genel sağlık statüsünün orta düzeyde olduğunu belirttiği görülmektedir. Fiziksel aktivite açısından bakıldığında, katılımcıların yalnızca %4’ü fiziksel aktivite yapmaktadır. Araştırmaya katılan bireylerin %5,3’ünün güvenilir bir yakını olmadığı ve %95,8’inin SGK bünyesinde sosyal güvence kapsamında olduğu görülmektedir.

Türkiye Sağlık Araştırması’na katılan 18 yaş ve üzerindeki bireylerin tansiyon ölçtürme kararları üzerinde etkili olan faktörleri incelemek amacıyla yapılan ki-kare analizi ve lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 3’te sunulmaktadır. Elde edilen bulgulara göre katılımcıların %88,6’sı tansiyon ölçtürmüştür. Tek değişkenli analizler, katılımcıların

tansiyon ölçtürme davranışlarının cinsiyet, yaş, eğitim durumu, medeni durum, sağlık statüsü, fiziksel aktivite yapma, sosyal destek ve sosyal güvenceye

sahip olma durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur ($p \leq 0,05$).

Tablo 2. Koruyucu Sağlık Hizmetleri ile ilgili Analizlere Dahil Edilen Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri

Koruyucu Sağlık Hizmeti	Tansiyon Ölçtürme n=16.253		Kolesterol Ölçtürme n=11.284		Kan Şekeri Ölçtürme n=7.889	
	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet						
<i>Erkek</i>	7379	45,4	5113	45,3	3560	45,1
<i>Kadın</i>	8874	54,6	6171	54,7	4329	54,9
Yaş						
<i>18-24</i>	1899	11,7	*	*	*	*
<i>25-34</i>	3070	18,9	*	*	*	*
<i>35-44</i>	3395	20,9	3395	30,1	*	*
<i>45-54</i>	2918	18,0	2918	25,8	2918	37,0
<i>55-64</i>	2513	15,5	2513	22,3	2513	31,8
<i>≥65</i>	2458	15,1	2458	21,8	2458	31,2
Eğitim Durumu						
<i>Eğitim almayanlar</i>	2175	13,4	1923	17,0	1711	21,6
<i>İlköğretim</i>	7795	48,0	6171	54,7	4523	57,3
<i>Lise ve önlisans</i>	4150	25,5	2062	18,3	1107	14,0
<i>Lisans ve lisansüstü</i>	2133	13,1	1128	10,0	548	6,9
Medeni Durum						
<i>Bekar</i>	4541	27,9	2090	18,5	1629	20,6
<i>Evli</i>	11712	72,1	9194	81,5	6260	79,4
Sağlık Statüsü						
<i>İyi</i>	9240	56,8	5224	46,3	3006	38,1
<i>Orta</i>	5134	31,6	4303	38,1	3310	42,0
<i>Kötü</i>	1879	11,6	1757	15,6	1573	19,9
Fiziksel Aktivite						
<i>Evet</i>	1224	7,5	614	5,4	314	4,0
<i>Hayır</i>	15029	92,5	10670	94,6	7575	96,0
Sosyal Destek						
<i>Yok</i>	895	5,5	618	5,5	420	5,3
<i>1-2 kişi</i>	5969	36,7	4193	37,1	2905	36,8
<i>3 kişi ve üzeri</i>	9389	57,8	6473	57,4	4564	57,9
Sosyal Güvence						
<i>Var</i>	14965	92,1	10616	94,1	7555	95,8
<i>Yok</i>	1288	7,9	668	5,9	334	4,2
TOPLAM	16253	100,0	11284	100,0	7889	100,0

*İlgili yaş grubu açısından incelenmemiştir.

Tablo 3. Tansiyon Ölçtürme ve Belirleyicilerine Yönelik Analizler

Bağımsız Değişkenler	Evet (n=14400; %88,6)		Hayır (n=1853; %11,4)		Ki-Kare Analizi		Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi		
	n	%	n	%	χ^2	p	AOR	[%95 GA]	p
Cinsiyet									
Erkek	6273	85,0	1106	15,0	172,19	<0,001	Ref.		
Kadın	8127	91,6	747	8,4			1,85	[1,66-2,06]	<0,001
Yaş									
18-24	1312	69,1	587	30,9	1054,45	<0,001	Ref.		
25-34	2618	85,3	452	14,7			1,81	[1,54-2,13]	<0,001
35-44	3033	89,3	362	10,7			2,28	[1,91-2,71]	<0,001
45-54	2668	91,4	250	8,6			2,69	[2,21-3,27]	<0,001
55-64	2367	94,2	146	5,8			3,94	[3,15-4,93]	<0,001
≥65	2402	97,7	56	2,3			11,38	[8,34-15,53]	<0,001
Eğitim Durumu									
Eğitim almayanlar	2033	93,5	142	6,5	137,53	<0,001	Ref.		
İlköğretim	6978	89,5	817	10,5			1,22	[0,99-1,49]	,056
Lise ve önlisans	3494	84,2	656	15,8			1,42	[1,14-1,76]	0,002
Lisans ve lisansüstü	1895	88,8	238	11,2			1,72	[1,34-2,20]	<0,001
Medeni Durum									
Bekar	3652	80,4	889	19,6	417,04	<0,001	Ref.		
Evli	1074	91,8	964	8,2			1,89	[1,67-2,15]	<0,001
Sağlık Statüsü									
İyi	7771	84,1	1469	15,9	430,83	<0,001	Ref.		
Orta	4836	94,2	298	5,8			1,99	[1,73-2,29]	<0,001
Kötü	1793	95,4	86	4,6			1,96	[1,53-2,50]	<0,001
Fiziksel Aktivite									
Evet	1060	86,6	164	13,4	5,23	0,013	1,41	[1,17-1,70]	<0,001
Hayır	1334	88,8	1689	11,2			Ref.		
Sosyal Destek									
Yok	772	86,3	123	13,7	9,62	0,008	Ref.		
1-2 kişi	5256	88,1	713	11,9			1,07	[0,86-1,33]	0,525
3 kişi ve üzeri	8372	89,2	1017	10,8			1,25	[1,01-1,56]	0,036
Sosyal Güvence									
Var	1340	89,5	1565	10,5	166,32	<0,001	1,55	[1,33-1,81]	<0,001
Yok	1000	77,6	288	22,4			Ref.		
Nagelkerke R ² :0,164;		Hosmer Lemeshow: 6,070 p: 0,639				Doğru Sınıflandırma Yüzdesi: %88,5			

Analiz sonuçlarının istatistiksel anlamlılık düzeyi %5 olarak belirlenmiştir.
 Ayarlanmış Olasılık Oranları (AOR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır.
 Ref: Referans kategori, ilgili hizmeti daha az kullanan kişiler olarak seçilmiştir.

Uygulanan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarında, kadın katılımcıların erkeklere kıyasla daha fazla tansiyon ölçtirdiği görülmüştür ($p<0,001$). Yaş değişkeninin tansiyon ölçtürmenin önemli bir belirleyicisi olduğu ve katılımcıların yaşları arttıkça tansiyon ölçtürme oranının arttığı tespit edilmiştir ($p<0,001$). Araştırma katılımcılarının eğitim düzeyi de tansiyon ölçtürmeyi etkilemiştir. Eğitim almayan katılımcılara göre lise ve ön lisans mezunu katılımcılarda ve lisans ve lisansüstü eğitim mezunu olan katılımcılarda tansiyon ölçtürme oranı daha yüksektir ve ulaşılan sonuçlar istatistiki açıdan anlamlıdır ($p\leq 0,05$). Benzer şekilde, evli bireyler bekar bireylere göre daha fazla tansiyon ölçtürmüştür ($p<0,001$). Sağlık statüsünün iyi düzeyde olduğunu belirten katılımcılara kıyasla orta ve kötü düzeyde olduğunu belirten katılımcıların daha fazla tansiyon ölçtirdiği saptanmıştır ($p<0,001$). Fiziksel aktivite yapan katılımcılar; 3 veya daha fazla kişiden sosyal destek sağlayabilenler ve SGK bünyesinde sosyal güvence kapsamında olanlar daha fazla tansiyon ölçtürmüştür ($p\leq 0,05$).

Kolesterol ölçtürme ve belirleyicilerine yönelik analiz sonuçları Tablo 4'te yer almaktadır. Tablo 4'e göre katılımcıların önemli bir bölümü (%83,7) kolesterol ölçtürmüştür. Ki-kare analizleri ile ulaşılan bulgular 35 yaş ve üzerindeki katılımcıların kolesterol ölçtürme durumlarının cinsiyet, yaş, eğitim durumu, medeni durum, sağlık statüsü, sosyal destek ve sosyal güvenceye sahip olma durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur ($p\leq 0,05$). Fiziksel aktivite değişkeni kolesterol ölçtürme koruyucu sağlık hizmetlerine yönelik yürütülen Ki-Kare Testlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemesine ($p>0,05$) karşın, çalışma kapsamına alınan tüm koruyucu sağlık hizmetlerine yönelik karşılaştırmalar yapılabilmesi için çoklu lojistik regresyon modellerine dahil edilmiştir.

Yürütülen çok değişkenli lojistik regresyon analizinde cinsiyetin kolesterol ölçtürme üzerindeki etkisine bakıldığında, kadın katılımcıların daha

fazla kolesterol ölçtirdiği ve ulaşılan odds oranının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Yaş grupları arasında kolesterol ölçtürme oranı yüksek yaş gruplarında yer alan bireylerde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, katılımcıların eğitim düzeyleri arttıkça kolesterol ölçtürme oranları da artmış ve elde edilen sonuçlar istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bireylerin sağlık statüsü kolesterol ölçtürme davranışını etkilemiştir. Sağlık statüsü iyi olan katılımcılarla kıyaslandığında orta düzeyde ve kötü düzeyde olan katılımcılarda kolesterol ölçtürme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Fiziksel aktivite yapan katılımcıların yapmayanlara göre daha fazla kolesterol ölçtirdiği ve elde edilen sonuçların istatistiki açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p\leq 0,05$). Analizlere dâhil edilen bireyler arasında sosyal güvence kapsamında olmayan katılımcılara göre sosyal güvencesi olan katılımcıların kolesterol ölçtürme oranı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Medeni durum açısından kolesterol ölçtürme düzeyi incelendiğinde, bekarlara kıyasla evlilerin daha fazla kolesterol ölçtirdiği sonucu elde edilmesine rağmen sonuçlar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde, sosyal destek anlamında güvенеbileceği herhangi bir yakını olmayan katılımcılarla kıyaslandığında 1 veya 2 yakını olan ve 3 veya daha fazla sayıda yakınından sosyal destek sağlayabilen katılımcıların daha fazla kolesterol ölçtirdiği tespit edilmesine rağmen elde edilen odds oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5'te kan şekeri ölçtürme ve belirleyicilerine yönelik analiz sonuçları yer almaktadır. Tabloya göre katılımcıların %88,9'u kan şekeri ölçtürmüştür. Ki-kare analizleri, 45 yaş ve üzerindeki katılımcıların kan şekeri ölçtürme durumlarının cinsiyet, yaş, eğitim durumu, medeni durum, sağlık statüsü, sosyal destek ve sosyal güvenceye sahip olma durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur ($p\leq 0,05$). Fiziksel aktivite değişkeni kan şekeri ölçtürme koruyucu sağlık hizmetlerine

Tablo 4. Kolesterol Ölçtürme ve Belirleyicilerine Yönelik Analizler

Bağımsız Değişkenler	Evet (n=9450; %83,7)		Hayır (n=1834; %16,3)		Ki-Kare Analizi		Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi		
	n	%	n	%	χ ²	p	OR	[%95 GA]	p
Cinsiyet									
Erkek	4000	78,2	1113	21,8	208,91	<0,001	Ref.		
Kadın	5450	88,3	721	11,7			2,29	[2,04-2,56]	<0,001
Yaş									
18-24	*	*	*	*	368,42	<0,001			
25-34	*	*	*	*					
35-44	2567	75,6	828	24,4			Ref.		
45-54	2387	81,8	531	18,2			1,46	[1,28-1,66]	<0,001
55-64	2200	87,5	313	12,5			2,23	[1,92-2,60]	<0,001
≥65	2296	93,4	162	6,6			4,60	[3,77-5,61]	<0,001
Eğitim Durumu									
Eğitim almayanlar	1680	87,4	243	12,6	37,62	<0,001	Ref.		
İlköğretim	5078	82,3	1093	17,7			1,56	[1,31-1,85]	<0,001
Lise ve önlisans	1711	83,0	351	17,0			2,30	[1,87-2,83]	<0,001
Lisans ve lisansüstü	981	87,0	147	13,0			3,44	[2,68-4,42]	<0,001
Medeni Durum									
Bekar	1829	87,5	261	12,5	26,71	<0,001	Ref.		
Evli	7621	82,9	1573	17,1			1,07	[0,91-1,24]	0,37
Sağlık Statüsü									
İyi	4047	77,5	1177	22,5	298,46	<0,001	Ref.		
Orta	3783	87,9	520	12,1			1,78	[1,58-2,00]	<0,001
Kötü	1620	92,2	137	7,8			2,52	[2,06-3,08]	<0,001
Fiziksel Aktivite									
Evet	518	84,4	96	15,6	0,18	0,670	1,27	[1,00-1,62]	0,043
Hayır	8932	83,7	1738	16,3			Ref.		
Sosyal Destek									
Yok	496	80,3	122	19,7	11,68	0,003	Ref.		
1-2 kişi	3475	82,9	718	17,1			1,08	[0,86-1,36]	0,471
3 kişi ve üzeri	5479	84,6	994	15,4			1,20	[0,96-1,50]	0,09
Sosyal Güvence									
Var	8980	84,6	1636	15,4	93,49	<0,001	1,70	[1,41-2,05]	<0,001
Yok	470	70,4	198	29,6			Ref.		
Nagelkerke R ² :0,129; Hosmer Lemeshow: 12,798 p: 0,11 Doğru Sınıflandırma Yüzdesi: %83,8									

*İlgili yaş grubu açısından incelenmemiştir.

Analiz sonuçlarının istatistiksel anlamlılık düzeyi %5 olarak belirlenmiştir. Ayarlanmış Olasılık oranları (AOR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır.

Ref: Referans kategori, ilgili hizmeti daha az kullanan kişiler olarak seçilmiştir.

Tablo 5. Kan Şekeri Ölçtürme ve Belirleyicilerine Yönelik Analizler

Bağımsız Değişkenler	Evet (n=7015; %88,9)		Hayır (n=874; %11,1)		Ki-Kare Analizi		Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi		
	n	%	n	%	χ ²	p	AOR	[%95 GA]	p
Cinsiyet									
Erkek	3003	84,4	557	15,6	137,37	<0,001	Ref.		
Kadın	4012	92,7	317	7,3			2,37	[2,01-2,79]	<0,001
Yaş									
18-24	*	*	*	*	131,34	<0,001	*		
25-34	*	*	*	*			*		
35-44	*	*	*	*			*		
45-54	2461	84,3	457	15,7			Ref.		
55-64	2239	89,1	274	10,9			1,44	[1,21-1,70]	<0,001
≥65	2315	94,2	143	5,8			2,74	[2,20-3,41]	<0,001
Eğitim Durumu									
Eğitim almayanlar	1577	92,2	134	7,8	48,08	<0,001	Ref.		
İlköğretim	3942	87,2	581	12,8			1,25	[1,00-1,56]	0,04
Lise ve önlisans	980	88,5	127	11,5			1,82	[1,36-2,43]	<0,001
Lisans ve lisansüstü	516	94,2	32	5,8			4,27	[2,78-6,56]	<0,001
Medeni Durum									
Bekar	1503	92,3	126	7,7	23,30	<0,001	Ref.		
Evlü	5512	88,1	748	11,9			1,06	[0,85-1,31]	0,57
Sağlık Statüsü									
İyi	2486	82,7	520	17,3	196,22	<0,001	Ref.		
Orta	3046	92,0	264	8,0			2,17	[1,84-2,55]	<0,001
Kötü	1483	94,3	90	5,7			2,81	[2,19-3,61]	<0,001
Fiziksel Aktivite									
Evet	280	89,2	34	10,8	0,02	0,885	1,16	[0,79-1,70]	0,44
Hayır	6735	88,9	840	11,1			Ref.		
Sosyal Destek									
Yok	351	83,6	69	16,4	18,34	<0,001	Ref.		
1-2 kişi	2561	88,2	344	11,8			1,34	[0,99-1,80]	0,051
3 kişi ve üzeri	4103	89,9	461	10,1			1,64	[1,23-2,20]	<0,001
Sosyal Güvence									
Var	6746	89,3	809	10,7	24,87	<0,001	1,59	[1,18-2,14]	0,002
Yok	269	80,5	65	19,5			Ref.		
Nagelkerke R ² :0,116; Hosmer Lemeshow: 11,132 p: 0,19 Doğru Sınıflandırma Yüzdesi: %88,9									

*İlgili yaş grubu açısından incelenmemiştir.

Analiz sonuçlarının istatistiksel anlamlılık düzeyi %5 olarak belirlenmiştir. Ayarlanmış Olasılık Oranları (AOR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanmıştır. Ref: Referans kategori, ilgili hizmeti daha az kullanan kişiler olarak seçilmiştir.

yönelik yürütülen Ki-Kare testlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemesine karşın, çalışma kapsamına alınan tüm koruyucu sağlık hizmetlerine yönelik karşılaştırmalar yapılabilmesi için çoklu lojistik regresyon modellerine dahil edilmiştir.

Yürütülen çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda kadın katılımcıların daha fazla kan şekeri ölçtürdüğü tespit edilmiştir ($p<0,001$). Kan şekeri ölçtürme oranı yaş arttıkça artmıştır ve ulaşılan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bireylerin eğitim düzeyleri ile kan şekeri ölçtürme davranışı arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir ($p\leq 0,05$). Sağlık statüsü de kan şekeri ölçtürme koruyucu sağlık hizmeti kullanımını etkilemiştir. Bireylerin sağlık statüsü kötüleştiğinde kan şekeri ölçtürme oranı artmıştır ($p\leq 0,05$). Herhangi bir sosyal desteği olmayan katılımcılar ile kıyaslandığında 3 veya daha fazla sayıda güvenilir yakına sahip olan katılımcıların; SGK bünyesinde sosyal güvence kapsamında olmayanlara kıyasla sosyal güvenceye sahip olan katılımcıların daha fazla kan şekeri ölçtürdüğü tespit edilmiş ve ulaşılan bulgular istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p\leq 0,05$).

Araştırmanın diğer değişkenleri olan medeni durum ve fiziksel aktivitenin kan şekeri ölçtürme üzerindeki etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamasına ($p>0,05$) rağmen evlilerin bekarlara göre ve fiziksel aktivite yapanların yapmayanlara göre daha fazla kan şekeri ölçtürdüğü tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, temel olarak Türkiye’de yaşayan bireylerin tansiyon, kolesterol ve kan şekeri ölçtürme koruyucu sağlık hizmetlerinden yararlanma düzeylerinde bireysel, toplumsal ve sistemsel faktörlerin oluşturduğu etkileri ortaya koymak ve bireylerin bu hizmetleri kullanma düzeyini incelemek amaçlanmıştır.

Araştırmanın belirtilen amaçları doğrultusunda yürütülen analizler sonucunda elde edilen bulgulara göre cinsiyet değişkeni koruyucu sağlık hizmetleri

kullanımının önemli bir belirleyicisidir. Kadınların tansiyon, kolesterol ve kan şekeri ölçtürme olasılığı erkeklere göre daha yüksektir. Bu sonuç, literatürde yapılan birçok çalışmadan elde edilen sonuçlarla tutarlıdır (11, 15, 22). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada kadınların erkeklere göre daha fazla tansiyon, kan şekeri ve kolesterol ölçtürdüğü tespit edilmiştir (11). Ulaşılan diğer bazı çalışmalar ise (14, 23) bu çalışmanın aksine cinsiyet faktörünün kolesterol ve kan şekeri ölçtürme üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını ortaya koymuştur. Çalışma sonucunda elde edilen bir diğer önemli bulguya göre yaşlanma ilgili koruyucu sağlık hizmetlerinin kullanıma olasılığını arttıran bir faktör olmuştur. Literatürde yapılan çalışmalarda bu bulgunun desteklendiği görülmektedir (11, 19, 24). Cheah ve Lim (2015) tarafından Malezya’da yürütülen bir çalışmada, yaşlı bireylerin kan şekeri ölçtürme olasılığının gençlere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bireylerin eğitim düzeyi arttıkça tansiyon ölçtürme, kolesterol ölçtürme ve kan şekeri ölçtürme oranı da artmıştır. Literatürde yapılan çalışmalar bu bulguyu desteklemektedir (16, 23, 25-28). Örneğin, Çin’de yapılan bir çalışmada, kan şekeri ölçtürme olasılığı eğitim almayanlara kıyasla lise ve üstü eğitim derecesine sahip olan bireylerde 1.46 kat daha yüksek bulunmuştur (27). Medeni durum değişkeninin ise yalnızca tansiyon ölçtürme davranışında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ortaya koyduğu saptanmıştır. Bekar bireylere kıyasla evli bireyler daha fazla tansiyon ölçtürmüştür. Benzer şekilde Benjamins ve diğerleri (2004), yürüttüğü çalışmada evli bireylerin tansiyon ölçtürme oranının bekarlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bireylerin kan şekeri ölçtürme ve kolesterol ölçtürme kararlarında medeni durumun istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Literatürde, çalışmanın bu bulgularını destekleyen (18) ve farklı sonuçlar ortaya koyan çalışmalar (11, 22) mevcuttur. Örneğin Nguyen ve diğerleri (2021), evli olmanın bireylerin kan şekeri ölçtürmelerini anlamlı ve pozitif bir şekilde etkilediğini ortaya koymuştur (11). Bu

farklılığın, bu çalışmaya dâhil edilen örneklemin 45 yaş ve üstü olmasına karşın Nguyen ve diğerlerinin çalışmasına 18 yaş ve üstü katılımcıları dâhil etmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Elde edilen sonuçlar, algılanan sağlık statüsünü iyi olarak belirten katılımcılara kıyasla sağlık statüsü orta ve kötü düzeyde olan katılımcıların daha fazla tansiyon, kolesterol ve kan şekeri ölçtürdüğünü göstermektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda (23, 27, 29-31) bu bulgunun desteklendiği görülmüştür. Örneğin, Diederichs ve Neuhauser (2019) tarafından Almanya’da yapılan çalışmada tansiyon ölçtürmeme durumu sağlık statüsü iyi ve çok iyi olan bireylerde 2.9 kat daha yüksek bulunmuştur (31). Katılımcılar arasından fiziksel aktivite yapanlar yapmayanlara kıyasla daha fazla tansiyon ve kolesterol ölçtürmüştür. Benzer şekilde, Teshemo ve diğerleri (2018) gerçekleştirdiği çalışma sonucunda tansiyon ölçtürmenin fiziksel aktivite yapan katılımcılarda daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (19). Al-Hachim (2017) çalışmasında fiziksel aktivite yapan bireyleri daha fazla kolesterol ölçtürme ile ilişkilendirmiştir ancak sonuçlar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır (18). Bu çalışmadan elde edilen bir diğer sonuca göre, fiziksel aktivite değişkeni bireylerin kan şekeri ölçtürme kararlarını istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde etkilememektedir. Gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda (18, 23, 31, 35) araştırmaya ilişkin bu bulgu desteklenmektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri’nde yürütülen bir çalışmada, fiziksel aktivite durumunun bireylerin kan şekeri ölçtürme davranışlarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemediği tespit edilmiştir (18). Sosyal destek değişkeni açısından değerlendirildiğinde, sosyal desteği olmayan katılımcılara kıyasla üç veya daha fazla kişiden sosyal destek sağlayabilen katılımcıların tansiyon ve kan şekeri ölçtürme oranı daha yüksek bulunmuştur. Ulaşılan bu sonuç literatürde yapılan diğer çalışmalardan (24, 32, 36) elde edilen sonuçlarla tutarlıdır. Ancak sosyal destek değişkeni, bireylerin kolesterol ölçtürme durumlarını anlamlı bir şekilde etkilememektedir. Benzer şekilde, Al-

Hachim (2017) çalışmasında, bu çalışma bulgularını destekleyecek şekilde sosyal desteğin katılımcıların kolesterol ölçtürme kararlarını etkilemediğini ortaya koymuştur (18). Sosyal güvencesi olmayan bireylere kıyasla SGK bünyesinde sosyal güvencesi olan bireylerin tansiyon, kan şekeri ve kolesterol ölçtürme oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, yürütülen bazı çalışmalardan (21, 22, 26, 33) ulaşılan sonuçları desteklerken bazı çalışmalarda bu çalışmanın aksine sosyal güvencenin tansiyon ölçtürme üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı ortaya koyulmuştur. Örneğin, Bloodworth ve diğerlerinin (2018) Amerika Birleşik Devletleri’nde yaptığı çalışmada, Medicaid kapsamının genişletilmesinin bireylerin tansiyon ölçtürmeleri üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür (34). Yazar bu farklılığın, kapsamın genişletilmesi sonucunda uzun bekleme sürelerinin oluşması gibi bazı erişim engellerine de neden olmasından kaynaklandığını belirtmiştir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Günümüzde nüfusun hızla yaşlanması, kronik hastalık yükünün giderek daha belirgin hissedilmesi, maliyetlerin sağlık sistemlerini zorlaması ve bireyler açısından elde edilen sağlık çıktısı beklentilerinin de sürekli olarak artması koruma yaklaşımının önemini pekiştirmektedir. Koruyucu yaklaşım, bireylerin daha proaktif bir tutum benimsemesini ve hastalandıktan sonra tedavi olmayı değil hastalık ortaya çıkmadan önlem almayı tercih etmesini içermektedir. Koruyucu sağlık hizmetleri potansiyel sorunları gerçek sorunlara dönüşmeden tespit etmeyi ve ortadan kaldırmayı hedefleyen; hastalık, sakatlık ve ölüm risklerini azaltan; özellikle yaşlanmanın getirdiği kronik hastalıkların etkisini en aza indirebilen ve bireylerin yaşam süresini ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyebilen faydalı hizmetlerdir.

Koruyucu sağlık hizmetlerinin düzenli olarak ve etkin bir şekilde kullanılması toplumun sağlık düzeyini yükseltmek için önem taşımaktadır. Maliyetler açısından ele alındığında ise, koruyucu sağlık

hizmetlerinin tedavi hizmetlerinden çok daha ucuz olması nedeniyle hem birey hem ülke sağlık sistemi açısından ortaya çıkabilecek yüksek finansal risklerden korunmada kritik bir konumda olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, bireylerin koruyucu sağlık hizmetlerinden etkin bir şekilde yararlanmasının ülkenin büyüme, gelişmişlik ve kalkınmışlık düzeyine etki eden önemli ölçütlerden biri olduğu söylenebilir. Sonuç olarak, koruyucu sağlık hizmetlerinin bilinirliğini ve Türkiye’de yaşayan bireylerin bu hizmetleri kullanma oranını artırmak önem arz etmektedir.

Bu çalışma, Türkiye’de yaşayan bireylerin koruyucu sağlık hizmetleri (tansiyon ölçtürme, kolesterol ölçtürme ve kan şekeri ölçtürme) kullanma düzeylerinin ve bunu etkileyen faktörlerin ortaya konması ile birlikte uluslararası karşılaştırmalara imkân sağlama; koruyucu sağlık hizmetlerine yönelik farkındalığın artırılması yoluyla bu hizmetlerin kullanımını artırma ve kullanımı teşvik etme konusunda yürütülen politikaların gözden geçirilmesi bakımından önem taşımaktadır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda ulaşılan değerlendirmeler ve öneriler şu şekildedir:

- Çalışma sonucunda kadınların tansiyon, kolesterol ve kan şekeri ölçtürme oranının erkeklerden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Kadınların üreme biyolojileri, hastalanma oranları, hastalıklara karşı algıları ve tutumları genellikle erkeklerden farklı olduğu için koruyucu sağlık hizmetleri kullanma oranının daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular da bu beklentiyi desteklemiştir. Koruyucu sağlık hizmetlerinin her iki cinsiyet tarafından da kullanım oranının artırılması amacıyla teşvik politikalarının uygulanması önerilebilir.
- Yaşlanma nedeniyle sağlık sorunlarının artması neticesinde bireylerin sağlık hizmetlerini daha fazla kullanması beklenen bir durumdur. Çalışma sonucunda elde edilen bulgulara göre, bireylerin koruyucu sağlık hizmetlerini (tansiyon ölçtürme, kolesterol ölçtürme ve kan şekeri ölçtürme) kullanma davranışları yaş değişkeninden istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilenmektedir. Yüksek kan şekeri, hipertansiyon ve hiperkolesteroleminin özellikle risk

altındaki ve dezavantajlı gruplar için bulaşıcı olmayan hastalıkların risk faktörleri olması ve yaşlıların dezavantajlı bir grup olmaları nedeniyle hastalıkların önlenmesi ve erken teşhis edilmesi daha fazla önem taşımaktadır. Ancak bu hizmetlerin koruyucu anlamda teşvik edilmesindeki temel amaç, bireylerin yaşlandıkça daha fazla kullanmasından ziyade önerilen yaş grupları içerisindeki bütün bireylerin yüksek oranda kullanımını sağlayarak erken teşhis ve tedavi hizmetlerinden faydalanmalarına olanak tanımaktır. Bu nedenle, bütün yaş grupları için bu hizmetlerin kullanımını olumlu yönde etkileyecek politikaların belirlenmesi faydalı olabilir. Örneğin, çeşitli politik düzenlemeler ile kapsam içindeki nüfusa koruyucu sağlık hizmetlerinin SGK bünyesinde karşılandığına ve hangi yaş gruplarında hangi aralıklarla kullanılması gerektiğine ilişkin bilgilendirmeler yapılabilir ve sürecin takibi sağlanabilir.

- Medeni durum açısından değerlendirildiğinde, evliliğin bireylerde oluşturduğu sorumluluk duygusu ve eşlerin birbirlerine sağlayabileceği desteğin etkisi düşünüldüğünde, evli bireylerin bekar bireylere kıyasla koruyucu sağlık hizmeti kullanma olasılığının daha yüksek olması beklenmektedir. Çalışma sonucundan elde edilen bulgular da tansiyon ölçtürme hizmeti için bu beklentiyi desteklemiştir. Bu doğrultuda tansiyon ölçtürme koruyucu sağlık hizmetinin bekar bireyler tarafından da kullanım oranının artırılması amacıyla teşvik politikalarının uygulanması önerilebilir.

- Eğitim düzeyi açısından incelendiğinde, incelenen hizmetleri kullanmayan bireyler arasında, hiç eğitim almayanların oranının yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle, eğitim düzeylerinin ve sunulan eğitim hizmetlerinin kalitesinin artırılması aynı zamanda bireylerin koruyucu sağlık hizmetleri kullanma oranını da artıracak düşünülebilir. Eğitim niteliğinin, niceliğinin ve düzeylerinin artması neticesinde sağlık okuryazarlığının ve bireylerin koruyucu sağlık hizmetleri farkındalığının yükseltilmesi sağlanabilir.

- Algıladığı sağlık statüsü “orta” ve “kötü” düzeyde olan bireylerin sağlık sistemiyle temasının

daha yüksek olması nedeniyle koruyucu sağlık hizmetlerine yönelik farkındalıklarının daha fazla olması ve bu hizmetleri kullanma olasılıklarının yüksek olması beklenen bir durumdur. Bireylerde genellikle, hastalığın algılanması sonrasında sağlık hizmeti kullanma talebi ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular da bu beklentiyi desteklemektedir. Ancak, koruyucu sağlık hizmetlerinin temel amacının hastalık ortaya çıkınca ya da sağlık durumu kötüleşince başvurmak değil; hastalık ortaya çıkmadan önlem almak ve hastalığın etkilerini sınırlamak olması nedeniyle daha çok sağlık statüsü iyi olan bireylerin bu hizmetleri kullanmasının bireylerin yaşam kalitesini artıracağı ve ileriki aşamalarda sağlık hizmetlerinin daha verimli kullanılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu nedenle topluma koruyucu sağlık hizmetlerine ilişkin belirli aralıklarla eğitimler düzenlenmesi ve bireylerin hastalıkları yönetme konusunda farkındalığının artırılması sağlanmalıdır. Buna ek olarak, sunulan sağlık hizmetlerinin ulaşılabilirliği ve kalitesinin bireyin herhangi bir fiziksel rahatsızlık hissetmeden önce sağlık kurumuna başvurma kararını değiştirebileceği düşünüldüğünde, bu faktörlerin iyileştirilmesinin koruyucu sağlık hizmetleri kullanımını artıracığı düşünülmektedir.

- Sağlık davranışı açısından fiziksel aktivite değişkeninin koruyucu sağlık hizmetleri (tansiyon ölçtürme, kolesterol ölçtürme) kullanımında etkili olduğu saptanmıştır. Bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin artırılması amacıyla sağlıklı geliştirme merkezlerinin sayısının artırılması, birinci basamak sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesi (aile hekimi başına düşen hasta sayısının azaltılarak daha kaliteli ve etkili bir hizmet sunumunun sağlanması, hizmet sunum ekibine fizyoterapist, diyetisyen gibi tıbbi destek çalışanlarının dâhil edilmesi, birinci basamak sağlık hizmetlerine ayrılan kaynağın artırılması) ve toplumun fiziksel aktivite farkındalık düzeyinin yükseltilmesi amacıyla eğitim ve bilgilendirme çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

- Sosyal destek, bireylerin koruyucu sağlık hizmetleri (tansiyon ölçtürme, kan şekeri ölçtürme)

kullanma kararında etkili olan faktörlerden biridir. Eşlerden, ailelerden ya da arkadaş çevresinden sosyal destek sağlayamamanın koruyucu sağlık hizmetleri kullanımını engellediği düşünüldüğünde, bu kesime yönelik politikalar geliştirilebilir. Örneğin, sağlık kurumuna gidemeyen ve dezavantajlı grupta yer almayan bireylere yönelik evde sağlık hizmetlerinin artırılması yönünde düzenlemeler yapılabilir. Buna ek olarak, birinci basamak sağlık hizmeti sunumunda görev alan sağlık profesyoneli çeşitliliğinin artırılması ve sağlık personelinin bu yöndeki tutum ve davranışının iyileştirilmesi sayesinde toplumun duygusal destek ve bilgi desteği farkındalık düzeylerinin artırılması sağlanabilir.

- Sağlık hizmetlerine erişim anlamında önem arz eden sosyal güvence durumunun bireylerin koruyucu sağlık hizmetleri (tansiyon ölçtürme, kolesterol ölçtürme ve kan şekeri ölçtürme) kullanma davranışı ile doğrudan ilişkisi bulunmaktadır. Bireylerin koruyucu sağlık hizmetleri kullanımını teşvik etmenin en önemli yollarından biri, bu hizmetlerin nüfusun tamamına ücretsiz olarak sunuluyor olmasıdır. Türkiye’de yaşayan bireylerin çok büyük bir kısmı SGK bünyesinde sosyal güvence kapsamında olmasına karşın koruyucu sağlık hizmetlerine erişimde genel sağlık sigortası kapsamında olmayan kesime yönelik alternatif politikalar planlanmasının önemli bir husus olduğu düşünülmektedir.

- Bu önerilerin hayata geçirilmesinde Sağlık Bakanlığı, Sosyal Güvenlik Kurumu, Millî Eğitim Bakanlığı, Yüksek Öğretim Kurumu, Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, basın ve yayın kuruluşları, sivil toplum örgütleri, yerel yönetimler ve uluslararası sağlık örgütleri ile iş birliği halinde çalışmanın önemli olduğu düşünülmektedir.

- İleriki çalışmalarda bu çalışma kapsamına alınmayan alkol tüketim durumu, tütün tüketim durumu, meyve ve sebze tüketimi, kişi başına düşen hekim sayısı gibi faktörlerin koruyucu sağlık hizmetleri kullanımını üzerindeki etkisinin incelenmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, ikincil verilerin kullanılması nedeniyle çalışmanın bu veriler çerçevesinde şekillenme kısıtlılığı söz konusudur. İkincisi, çalışma, Türkiye Sağlık Araştırması soru formunda Koruyucu Hizmetler başlığı altında yer alan üç koruyucu sağlık hizmeti ile sınırlandırılmıştır. Diğer koruyucu sağlık hizmetleri dâhil edilememiştir. Üçüncüsü, soru formunda yer alan bazı soruların (gelir durumu gibi) katılımcıların büyük bir bölümü tarafından yanıtlanmaması nedeniyle bu değişkenlerin koruyucu sağlık hizmetleri kullanımı üzerindeki etkisi incelenememiştir. Dördüncüsü, çalışma sadece tek bir yılın verileri üzerinden yürütülmüştür. Beşincisi, çalışmaya dahil edilen katılımcıların çalışma öncesinde kronik hastalık tanısı alıp almadıklarının ayrımı yapılamamaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, etik kurul onayı gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. WHO. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization. 2023
2. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Ölüm ve ölüm nedenleri istatistikleri, 2023: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2023-2024a> (Erişim Tarihi: 28.08.2024).
3. Shields SD. Considering the use of preventive health care: the lived experience of african american men. Doktora Tezi. University of Phoenix, PhD Nursing, 2016.
4. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). İstatistiklerle Yaşlılar, 2023: [https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslılar-2023-2024b](https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2023-2024b) (Erişim Tarihi: 21.08.2024).
5. Park J, Kahng SK. Factors associated with the preventive healthcare service use among older adults in Korea: focusing on age variation. Asian Soc Work Policy Rev, 2021; 15: 24-34.
6. Jamoulle M. The four duties of family doctors: quaternary prevention - first, do no harm. Hong Kong Pract, 2014; 36(6): 1-6.
7. Ursoniu S. Primordial prevention, developing countries and the epidemiological transition: thirty years later. Perspective, 2009; 121: 168-172.
8. British Columbia Ministry of Health Services. A framework for core functions in public health https://www.health.gov.bc.ca/library/publications/year/2005/core_functions.pdf 2005 (Erişim Tarihi: 25.08.2021).
9. WONCA International Classification Committee. WONCA International Dictionary For General/ Family Practice. 1995
10. Outwater AH, Leshabari SC, Nolte E. Disease Prevention: An Overview. In: Quah SR, Cockerham WC. eds. The International Encyclopedia of Public Health. 2nd edition. Oxford: Academic Press, 2017: 338-49.
11. Nguyen T, Barefield A, Nguyen GT. Social determinants of health associated with the use of screenings for hypertension, hypercholesterolemia, and hyperglycemia among american adults. Med Sci, 2021; 9: 19.

12. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Türkiye Sağlık Araştırması: 2019 Mikro Veri Seti. <https://www.tuik.gov.tr/media/microdata/pdf/turkiye-saglik-arastirmasi.pdf> 2020. (18.10.2021 tarihinde erişilmiştir).
13. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri. Ankara: TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü İdari ve Mali İşler Dairesi Başkanlığı. 2015
14. Cheah Y, Tang CF. Factors influencing the use of preventive medical care in Malaysia: evidence from national health and morbidity survey data. *Asian Econ J*, 2017; 31(2): 119-37.
15. Vaidya V, Partha G, Karmakar M. Gender differences in utilization of preventive care services in the United States. *J Womens Health*, 2012; 21(2): 140-5.
16. Lee YH, Chiang T, Liu CT. Residents' educational attainment and preventive care utilization in China. *Int J Health Care Qual Assur*, 2018; 31(1): 41-51.
17. Rotarou ES, Sakellariou D. Determinants of utilisation rates of preventive health services: evidence from Chile. *BMC Public Health*, 2018; 18: 839.
18. Al-Hachim S. Barriers to preventive healthcare for immigrants in Michigan. Doktora Tezi. Walden University, College of Health Sciences, 2017.
19. Teshemo DF, Demssie AF, Zeleke BM. Determinants of blood pressure control amongst hypertensive patients in northwest Ethiopia. *Plos One*, 2018; 2: 1-11.
20. Benjamins MR. Social determinants of preventive service utilization how religion influences the use of cholesterol screening in older adults. *Res Aging*, 2005; 27 (4): 475-98.
21. Rivera-Hernandez M, Galarraga O. Type of insurance and use of preventive health services among older adults in Mexico. *J Aging Health*, 2015; 27(6): 962-82.
22. Benjamins MR, Kirby JB, Bond Huie SA. County characteristics and racial and ethnic disparities in the use of preventive services. *Prev Med*, 2004; 39:704-12.
23. Carrieri V, Wuebker A. Assessing inequalities in preventive care use in Europe. *Health Policy*, 2013;113:247-57.
24. Cheah YK, Lim HK. Socioeconomic and lifestyle determinants of blood glucose screening in Malaysia. *Asian Biomed*, 2015; 9(5): 683-90.
25. Ahmad K, Jafar TH. Prevalence and determinants of blood pressure screening in Pakistan. *J Hypertens*, 2005; 23(11): 1979-83.
26. Robbins C, Dietz PM, Bombard JM, Gibbs F, Ko JY, Valderrama AL. Blood pressure and cholesterol screening prevalence among U.S. women of reproductive age opportunities to improve screening. *Am J Prev Med*, 2011; 41(6): 588-59.
27. Raoufi AM, Tang X, Jing Z, Zhang X, Xu Q, Zhou C. Blood glucose monitoring and its determinants in diabetic patients: a cross-sectional study in Shandong, China. *Diabetes Ther*, 2018; 9: 2055-66.
28. Rodin D, Stirbu I, Ekholm O, Dzurova D, Costa G, Mackenbach JP. et al. Educational inequalities in blood pressure and cholesterol screening in nine European countries. *J Epidemiol Community Health*, 2012; 66:1050-1055.
29. Jahangir E, Irazola V, Rubinstein A. Need, enabling, predisposing, and behavioral determinants of access to preventative care in Argentina: analysis of the National Survey of Risk Factors. *Plos One*, 2012; 7(9): 1-6.
30. Wu S. Sickness and preventive medical behavior. *J Health Econ*, 2003; 22: 675-89.
31. Diederichs C, Neuhauser H. The frequency and determinants of blood pressure measurement by a health professional in Germany. *Medicine*, 2019; 98:16-25.
32. Obi IR, Obi KM, Seer-Uke EN, Onuorah SI, Okafar NP. Preventive health care services utilization and its associated factors among older adults in rural communities in Anambra State, Nigeria. *Pan Afr Med J*, 2021; 39: 83-94.
33. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ, Croft JB. Disparities in cholesterol screening: falling short of a national health objective. *Prev Med*, 2001; 33: 517-22.
34. Bloodworth R, Chen J, Mortensen K. Variation of preventive service utilization by state Medicaid coverage, cost-sharing, and Medicaid expansion status. *Prev Med*, 2018; 115: 97-103.
35. Hoeck S, Heyden JV, Geerts J, Hal GV. Preventive care use among the Belgian elderly population: does socio-economic status matter? *International J Environ Res Public Health*, 2014; 11: 355-72.
36. Nyaaba GN, Stronks K, Meeks K, Beune E, Owusu Dabo E, Addo J. et al. Is social support associated with hypertension control among Ghanaian migrants in Europe and non migrants in Ghana? The RODAM study. *Intern Emerg Med*, 2019.

Pseudomonas aeruginosa izolatlarında antimikrobiyal direnç oranlarının yıllara göre değişimi: 7 yıllık analiz

Change in antimicrobial resistance rates in *Pseudomonas aeruginosa* isolates by years: Analysis for seven years

Ahmet MANSUR¹ (ID), Ayten GÜNDÜZ¹ (ID)

ÖZET

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa* birçok antimikrobiyal ilaca doğal olarak dirençli olup, mevcut kullanılabilen antimikrobiyallere karşı direnç oranları da farklı coğrafi bölgelere, hastanelere ve yıllara göre değişebilmektedir. Enfeksiyonların tedavisi sırasında antimikrobiyallere direnç geliştirebilmesi, tedavi güçlüğüne neden olmakta ve direnç profilinin sürekli izlenmesini gerekli kılmaktadır. Bu çalışmada, yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen farklı kültür örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranlarının retrospektif olarak belirlenmesi ve yıllara göre değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak 2016- Aralık 2022 tarihleri arasında tüm kliniklerden gönderilen yatan hasta kültür örneklerinde üreyen 1.746 *P. aeruginosa* izolatı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) için Vitek 2 Compact otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. ADT sonuçları

ABSTRACT

Objective: *Pseudomonas aeruginosa* is naturally resistant to many antimicrobial drugs, and resistance rates against currently available antimicrobials may vary according to different geographical regions, hospitals and years. The ability to develop resistance to antimicrobials during the treatment of infections causes treatment difficulties and requires constant monitoring of the resistance profile. This study aimed to retrospectively determine the resistance rates of *P. aeruginosa* strains isolated from different culture samples sent to the microbiology laboratory from hospitalized patients to various antimicrobials and to examine their changes over the years.

Methods: 1746 *P. aeruginosa* isolates grown in inpatient culture samples sent to the microbiology laboratory from all clinics between January 2016 and December 2022 were evaluated retrospectively. Vitek 2 Compact automated system (BioMérieux, France) was used for antimicrobial susceptibility testing (AST). AST results were evaluated according to Minimum

¹Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Malatya, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Ahmet MANSUR
Malatya EAH Mikrobiyoloji Laboratuvarı Malatya - Türkiye
E-posta / E-mail : mnsrhmt@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26.02.2024
Kabul Tarihi / Accepted : 12.08.2024

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.18828

Mansur A, Gündüz A. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnç oranlarının yıllara göre değişimi: 7 yıllık analiz. Turk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 393 - 400

Minimum İnhibitör Konsantrasyon(MİK) değerlerine göre European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) klavuzları ile değerlendirilmiştir. EUCAST ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) klavuzları kolistin direnci için sadece sıvı mikrodilüsyon yönteminini onaylamaktadır, bu nedenle çalışmamızda kolistin direnç oranları yer almamıştır.

Bulgular: *P. aeruginosa* suşları en sık olarak solunum yolu örnekleri (%57,2) ve idrar örneklerinden (%24,5) olmak üzere, en sık olarak Yoğun Bakım Ünitelerinden (YBÜ) (%60,4) gönderilen örneklerden izole edilmiştir. Yedi yılda izole edilen suşların tamamı için direnç oranları en düşük antimikrobiyaller amikasin (%16,3) ve seftazidim (%22,3) olup, meropenem direnci %33,6 ve imipenem direnci %44,3 bulunmuştur. Siprofloksasin (%47,9) ve piperasilin-tazobaktam (%51,1) direnç oranları en yüksek antimikrobiyaller olarak bulunmuştur. Amikasin ve aztreonam hariç diğer antimikrobiyallerin tümünde direnç oranları 2016'dan 2022'ye dek anlamlı derecede artmıştır ($p<0,001$ - $p:0,002$).

Sonuç: *P. aeruginosa* suşları için çalışmamızda amikasin ve seftazidim en etkin antibiyotikler olarak belirlenmiş olup, yıllar içerisinde antimikrobiyallere karşı artmakta olan direnç oranları söz konusudur. Antimikrobiyal direnç oranlarının her hastane için sürekli olarak izlenmesi ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesine ve uygun tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, Antimikrobiyal direnç, EUCAST

Inhibitory Concentration (MIC) values according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines. EUCAST and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines only approve the broth microdilution method for colistin resistance, so colistin resistance rates were not included in our study.

Results: *P. aeruginosa* strains were isolated most frequently from respiratory tract samples (57.2%) and urine samples (24.5%), and most frequently from samples sent from Intensive Care Units (ICU) (60.4%). The lowest antimicrobial resistance rates for all strains isolated in seven years were amikacin (16.3%) and ceftazidime (22.3%), while meropenem resistance was 33.6% and imipenem resistance was 44.3%. Ciprofloxacin (47.9%) and piperacillin-tazobactam (51.1%) were found to be the antimicrobials with the highest resistance rates. Resistance rates for all other antimicrobials, except amikacin and aztreonam, increased significantly from 2016 to 2022 ($p<0,001$ - $p:0,002$).

Conclusion: In our study, amikacin and ceftazidime were determined to be the most effective antibiotics for *P. aeruginosa* strains, and there are increasing resistance rates against antimicrobials over the years. Continuous monitoring of antimicrobial resistance rates for each hospital will contribute to the determination of empirical treatment options and appropriate treatment approaches.

Key Words: *Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrobial resistance, EUCAST

GİRİŞ

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar morbidite ve mortalite oranlarının yüksekliği yanında ekonomik maliyeti nedeni ile tüm dünyada önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (1). Hastanede yatan hastalarda en çok enfeksiyona neden olan etkenler

arasında Gram negatif bakteriler ilk sırada yer almakta olup, özellikle yoğun bakımlardaki hastalarda çoklu ilaç direncine sahip *Acinetobacter*, *Pseudomonas* ve *Klebsiella* türleri en sık izole edilen ve en çok soruna neden olan etkenlerdir (2-4).

Pseudomonas aeruginosa hastane enfeksiyonlarına neden olan başlıca *Pseudomonas*

türü olup, enfeksiyonlarının yaygınlığı, yüksek antimikrobiyal direnç oranları ve mortalite oranları nedeniyle sürveyans ve epidemiyolojik araştırma açısından öncelikli öneme sahiptir(5).

P. aeruginosa birçok antimikrobiyal ilaca doğal olarak dirençli olup, mevcut kullanılabilen antimikrobiyallere (beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri, antipseudomonal sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, florokinolonlar, aminoglikozitler, polimiksinler) karşı direnç oranları da farklı coğrafi bölgelere, hastanelere ve yıllara göre değişebilmektedir. Enfeksiyonların tedavisi sırasında antimikrobiyallere direnç geliştirebilmesi, tedavi güçlüğüne neden olmakta ve direnç profilinin sürekli izlenmesini gerekli kılmaktadır (6, 7).

Çalışmamızda, hastanemizin tüm kliniklerindeki yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen farklı kültür örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranlarının yıllara göre retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2016 - Aralık 2022 tarihleri arasında tüm kliniklerden gönderilen yatan hasta kültür örneklerinde üreyen 1.746 *P. aeruginosa* izolatı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler çalışma dışında tutulmuştur. Kültür örnekleri % 5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilerek 35 °C'de 16-48 saat inkübe edilmiştir. Koloni morfolojisi *Pseudomonas* türü ile uyumlu olan olan üremelerde Gram boyama ve oksidaz testi pozitifliğini takiben identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) için Vitek 2 Compact otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. ADT sonuçları Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerine göre European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) klavuzları ile değerlendirilmiştir. EUCAST önerileri doğrultusunda

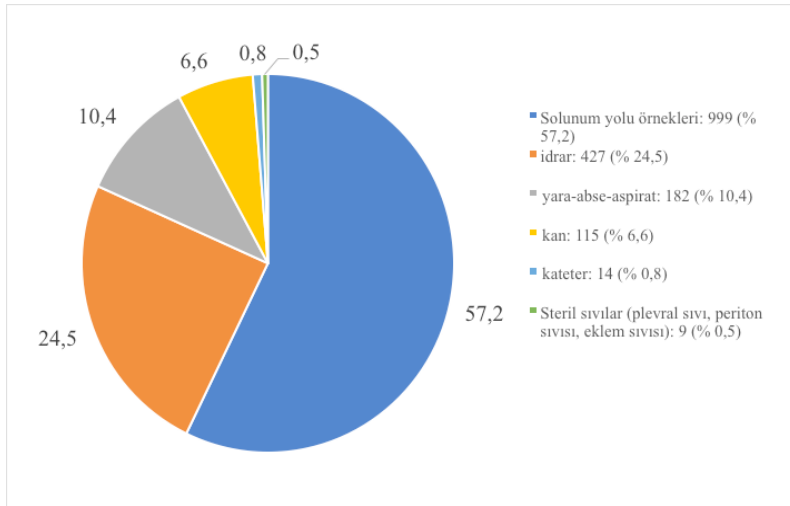
MİK değerlerine göre direnç oranları belirlenen antimikrobiyaller 2016-2019 arası dört yıllık dönem, 2020 yılı, 2021 yılı ve 2022 yılı olarak değerlendirilmiştir. Kolistin direnci için EUCAST ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) sadece sıvı mikrodilüsyon yöntemini onaylamaktadır (8, 9). Bu nedenle çalışmamızda otomatize sistem ile elde edilen kolistin MİK değerleri için direnç oranı bildirilmemiştir. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows. Version 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Yıllar içerisinde kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar χ^2 analizleri (Pearson ve trend χ^2 testleri) ve Fisher's Exact testi ile incelenmiştir. Kullanılan testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:27.12.2022, Karar no: 2022/221).

BULGULAR

Yatan hastaların kültürlerinden izole edilerek ADT çalışılan *P. aeruginosa* suşları en sık olarak Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)(%60,4) ve Göğüs hastalıkları kliniğinden (%13,1) gönderilen örneklerden izole edilmiştir. Şuşlar en sık olarak solunum yolu örnekleri (%57,2) ve idrar örneklerinden (%24,5) izole edilmiştir. *P. aeruginosa* suşlarının örneklerle göre ve kliniklere göre dağılım oranları Şekil 1 ve Tablo 1'de verilmiştir.

Yedi yılda izole edilen suşların tamamı için direnç oranı en düşük antimikrobiyaller amikasin (%16,3) ve seftazidim (%22,3) olup, amikasin ile diğer antimikrobiyaller arasındaki direnç oranı farkı istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p < 0,001$). Piperasilin-tazobaktam direnç oranı en yüksek (%51.1) antimikrobiyaldır.



Şekil 1. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının izole edildiği örneklerin kliniklere göre dağılımı (%)

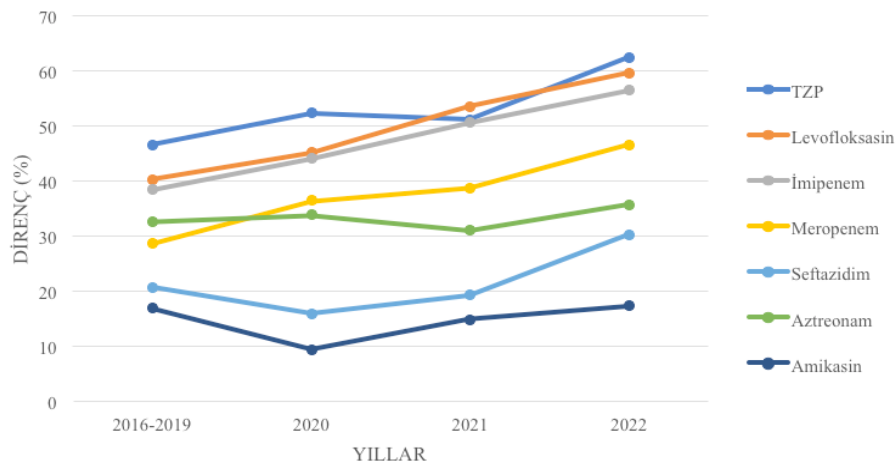
Tablo 1. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının izole edildiği örneklerin kliniklere göre dağılımı

Klinik	Sayı	%
Yoğun Bakım Üniteleri	1055	60,4
Göğüs hastalıkları	228	13,1
Palyatif bakım	102	5,8
İnme merkezi	79	4,5
Enfeksiyon hastalıkları	52	3,0
Plastik cerrahi	44	2,5
Üroloji	35	2,0
Genel cerrahi	28	1,6
Çocuk hastalıkları	28	1,6
Dahiliye	23	1,3
Nefroloji	21	1,2
Dermatoloji	17	1,0
Hematoloji	10	0,6
Ortopedi	7	0,4
*Diğer	17	1,0
Toplam	1746	100

*Diğer: Göğüs cerrahi, Onkoloji, Gastroenteroloji, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kulak Burun Boğaz, Kardiyoloji, Kalp Damar Cerrahisi, Nöroloji

Amikasin ($p:0,041$) ve sefepim ($p:0,007$) için 2020 yılı direnç oranları diğer yıllara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yine seftazidim ($p<0,001$), sefepim ($p<0,001$) ile piperasilin/tazobaktam ($p<0,001$) için 2022 yılı direnç oranları diğer yıllara

göre anlamlı derecede yüksektir. Amikasin ve aztreonam hariç diğer antimikrobiyallerin tümünde direnç oranları 2016'dan 2022'ye dek anlamlı derecede artmıştır ($p<0,001$ - $p:0,002$) (Tablo 2 ve Şekil 2).



Şekil 2. Yıllara göre antimikrobiyaller direnç oranlarının değişimi

* TZP: Piperasilin-Tazobaktam

Tablo 2. Yıllara göre *P. aeruginosa* antimikrobiyal direnç oranları (dirençli izolat sayısı/çalışılan izolat sayısı:n/N ve %)

Antimikrobiyal		2016-2019	2020	2021	2022	Toplam	
Amikasin (≥32 mg/L)	(n/N)	170/999	12/127	30/202	67/385	279/1713	p:0,934
	(%)	17,0	9,4	14,9	17,4	16,3	
Aztreonam (≥32 mg/L)	(n/N)	275/841	38/112	59/190	122/341	494/1484	p:0,443
	(%)	32,7	33,9	31,1	35,8	33,3	
Seftazidim (≥16 mg/L)	(n/N)	208/999	20/126	42/218	115/380	385/1723	p:0,002
	(%)	20,8	15,9	19,3	30,3	22,3	
Sefepim (≥16 mg/L)	(n/N)	348/968	34/125	85/218	185/385	652/1696	p<0,001
	(%)	35,9	27,2	39	48,1	38,4	
Siprofloksasin (≥1 mg/L)	(n/N)	421/1011	56/126	119/220	239/387	835/1744	p<0,001
	(%)	41,6	44,4	54,1	61,8	47,9	
Levofloksasin (≥4 mg/L)	(n/N)	365/905	53/117	105/196	208/ 348	731/1566	p<0,001
	(%)	40,3	45,3	53,6	59,8	46,7	
İmipenem (≥8 mg/L)	(n/N)	360/936	50/113	98/193	194/343	702/1585	p<0,001
	(%)	38,5	44,2	50,8	56,6	44,3	
Meropenem (≥16 mg/L)	(n/N)	288/1002	46/126	85/219	179/383	598/1730	p<0,001
	(%)	28,7	36,5	38,8	46,7	34,6	
Tobramisin (≥4 mg/L)	(n/N)	190/870	29/114	67/197	122/349	408/1530	p<0,001
	(%)	21,8	25,4	34	35	26,7	
TZP * (≥32 mg/L)	(n/N)	456/983	65/124	110/215	238/380	869/1702	p<0,001
	(%)	46,4	52,4	51,2	62,6	51,1	

* TZP: Piperasilin-Tazobaktam

TARTIŞMA

P. aeruginosa birçok antimikrobiyale dirençli olması nedeniyle özellikle yatan hasta grubunda tedavisi güç enfeksiyonlara neden olan bir bakteridir. Oluşturduğu enfeksiyonların sonuçları açısından konak faktörlerinden başka patojen ilişkili faktörler olarak antimikrobiyal direnç profili, enfeksiyonun yeri ve tedavi yaklaşımları çok önemlidir (3, 6, 10).

Yatan hasta grubundan elde edilen izolatların kültür örneklerine göre dağılımının incelendiği çalışmalarda solunum yolu örnekleri, idrar örnekleri, abse-yara örnekleri, kan örnekleri *P. aeruginosa*'nın en sık izole edildiği örnekler olarak, daha çok yoğun bakım ünitelerinde saptanmıştır (11-14). Benzer şekilde çalışmamızdaki suşlar en sık olarak sırasıyla solunum yolu örnekleri, idrar, yara-abse ve kan örneklerinden ve en sık olarak YBÜ'lerinden izole edilmiştir (Şekil 1 ve Tablo 1).

P. aeruginosa birçok antimikrobiyale intrinsik dirençli olmasını sağlayan dış membran geçirgenliğinin düşük oluşu ve çoklu transport mekanizmalarının yanı sıra, porin kanallarında değişiklikler, efluks pompa sistemleri, hedef modifikasyonları ve beta laktamazlar ile hemen tüm antimikrobiyallere direnç geliştirebilmektedir. Antiseptiklerde bile üreyebilme özelliği ve doğal olarak çoklu ilaç dirençli (ÇİD) bir mikroorganizma oluşu nedeniyle en sık nozokomiyal fırsatçı enfeksiyon etkenlerindendir (5).

Çalışmamızdaki antimikrobiyal direnç verilerini kıyaslamak amacıyla literatür tarandığında; EUCAST kriterleri ile MİK değerlerine göre çok sayıda izolatin değerlendirilerek direnç oranlarının bildirildiği ulusal ve uluslararası çalışmalar kısıtlı sayıda bulunmuştur.

Asya, Avrupa ve Amerika'da 200'den fazla merkezde 1997-2016 yılları arasında yürütülen bir çalışmada (SENTRY programı) 52.022 *P. aeruginosa* izolatu için MİK değerleri belirlenerek antimikrobiyal direnç oranları bildirilmiştir. Bu çalışmada EUCAST 2018 kriterlerine göre kolistin (%0,6) ve amikasin (%9,5) direncin en az olduğu antimikrobiyaller olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada meropenem (%10,9),

sefepim (%20,7), seftazidim (%22,5), siprofloksasin (%32,2), piperasilin-tazobaktam (%26,8), aztreonam (%21,5) ve tobramisin (%15,4) için de direnç oranları bildirilmiştir (15). Kolistin en etkili antimikrobiyal olarak görülse de ciddi yan etkileri kullanımını kısıtlamakta ve diğer antimikrobiyallerin tümüne dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilmektedir (5). Kolistin direncini saptamak için otomatize sistem sonuçları uygun olmadığından, amikasin çalışmamızda direnç oranı en düşük (%16,3) antimikrobiyal olarak bulunmuştur.

Ülkemizde 2007-2017 yılları arasındaki 45 makaleyi inceleyen bir meta analizde piperasilin-tazobaktam (%33,9), seftazidim (%38,6), sefepim (%35,6), meropenem (%30,1), imipenem (%28,0), siprofloksasin (%30,7), amikasin (%17,8), tobramisin (%15,7) ve kolistin (%2,2) direnç oranları değerlendirilerek; 2012-2017 yılları arasında piperasilin/tazobaktam, imipenem, meropenem, amikasin ve kolistin için direnç oranlarının giderek arttığı bildirilmiştir. Ancak antimikrobiyal direnç oranlarının çoğu EUCAST klavuzlarına göre değerlendirilmemiştir (16).

Yine 2007-2017 yılları arasındaki kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının incelendiği 30 çalışmayı kapsayan bir meta analizde direnç oranları ilk 5 yıl ve ikinci 5 yıl olarak ayrı ayrı incelenmiş ve 2012-2017 yıllarını kapsayan ikinci beş yıllık dönemde meropenem (%29,3), imipenem (%28,4), piperasilin-tazobaktam (%38,2) direnç oranlarında artış; siprofloksasin (%18,6) ve sefepim (%30,5) direnç oranlarında düşme tespit edilmiştir. Aynı çalışmada seftazidim (%35,0), amikasin (%9,9), levofloksasin (%20,1), aztreonam (%54,6) direnç oranlarındaki değişim anlamlı bulunmamıştır (17).

Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının dört yıllık (2016-2019) direnç profilinin incelendiği bir başka çalışmada ise suşların en dirençli olduğu antimikrobiyal siprofloksasin (%34,7) olarak bulunmuştur. Seftazidim (%29,4), sefepim (%28,1), karbapenemler (%27,3), piperasilin-tazobaktam (%24,6) direnç oranlarının yer aldığı

çalışmada amikasin (%7,9) en az direncin olduğu antimikrobiyal olarak bildirilmiştir (18).

Kuzey Kıbrıs'ta 2016-2019 yılları arasında 504 izolat ile yapılan çalışmada direncin en yüksek ve en düşük olduğu antimikrobiyaller; aztreonam (%47,7) ve amikasin (%5,3) olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada sefepim (%32), seftazidim (%26,3), siprofloksasin (%25,6), piperasilin-tazobaktam (%19,6) ve meropenem (%24,6) direnç oranlarında giderek artış olduğu bildirilmiştir (14).

Daha yakın tarihli olarak ülkemizde 2017-2021 yılları arasında poliklinik ve servis hastalarından izole edilen 2.876 suş ile yapılan bir çalışmada EUCAST kriterleri ile amikasin direnci %3, seftazidim direnci %21, sefepim direnci %17, meropenem direnci %15, siprofloksasin direnci %17, piperasilin-tazobaktam direnci %18 olarak bildirilmiştir (12).

Hastanelerin kendi antimikrobiyal direnç profillerinin bilinmesi çok önemlidir. Bu sayede ampirik tedavi yaklaşımlarının güncellenmesi ve uygun antimikrobiyal kullanımı ile dirençli suşların yayılımı azalacaktır. Hastanemizde 2008-2012 yılları arasında otomatize sistem ile MİK değerleri belirlenerek, CLSI standartlarına göre değerlendirilmiş, 151 izolatın yer aldığı çalışmada çok daha düşük direnç oranları bildirilmiştir (Amikasin %3, seftazidim %9, meropenem %5, imipenem %8, piperasilin-tazobaktam %7, levofloksasin %13) (19). Pek çok çalışma ile benzer şekilde amikasin (%16,3) hastanemizde izole edilen *P. aeruginosa* izolatları için en düşük direnç oranına sahip antimikrobiyaldır (12,14-18). Ancak 2012 yılından beri tüm antimikrobiyaller için direnç oranı aralığı %3-13'den % 16,3-51,1'e yükselmiştir ($p<0,001$). Geçen yıllarda YBÜ sayısının ve YBÜ'de yatan hasta sayısının artmış olması, antimikrobiyal ilaç kullanım politikalarının ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz kalışı bu artışta rol oynamış

olabilir. Ayrıca Covid-19 pandemisi sırasında özellikle 2021 ve 2022 yıllarında servislerde yatan hasta profilinin tamamen değişmesi (viral pnömonili hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar) ve yoğun antimikrobiyal kullanımı da direnç oranlarını artırmış olabilir (Tablo 2).

Hastanemizden izole edilen suşlarda antipseudomonal sefalosporinlerden seftazidim (%22,3), sefepim (%38,4)'e göre daha düşük ($p<0,001$) direnç oranı ile dikkat çekmektedir.

Meropenem için %34,6 ve imipenem için %44,3 olan direnç oranları benzer çalışmaların tümünden daha yüksektir (12, 14-18). Karbapenem direnç oranlarının yüksek oluşunda, hastanemizde pseudomonal enfeksiyonların tedavisinde sefalosporinlere ve aztreonama göre daha yoğun olarak kullanılmaları etkili olabilir.

Siprofloksasin (%47,9), levofloksasin (%46,7) ve piperasilin-tazobaktam (%51,1) için direnç oranlarımız da diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur (12, 14-18).

Hastanemizde izole edilen *P. aeruginosa* suşları için antimikrobiyal direnç oranlarının genel itibarıyla yüksek olmasında çalışılan suşların ağırlıklı olarak YBÜ izolatları olması ve hastanemizde uygulanan ampirik tedavi seçeneklerinde geniş spektrumlu antimikrobiyallerin yoğun olarak kullanılması etkili olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda yer alan antimikrobiyaller içerisinde amikasin ve seftazidimin direnç oranları en düşük olarak belirlenmiş olup, yıllar içerisinde antimikrobiyallere karşı artmakta olan direnç oranları söz konusudur. Antimikrobiyal direnç oranlarının her hastane için sürekli olarak izlenmesi ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesine ve uygun tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:27.12.2022, Karar no: 2022/221).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control, 2004; 32(8): 470-85.
2. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria. Clin Infect Dis, 2019; 69(7): 521-8.
3. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet, 2022; 399(10325): 629-55.
4. Doyle JS, Buising KL, Thursky KA, Worth LJ, Richards MJ. Epidemiology of infections acquired in intensive care units. Semin Respir Crit Care Med, 2011; 32(2): 115-38.
5. Tümmler B. Emerging therapies against infections with *Pseudomonas aeruginosa*. F1000Res, 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1371.
6. Hancock REW, Speert DP. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms and impact on treatment. Drug Resistance Updates, 2000; 3(4): 247-55.
7. Shortridge D, Gales AC, Streit JM, Huband MD, Tsakris A, Jones RN. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016. Open Forum Infect Dis, 2019; 6(1): 63-8.
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. <http://www.eucast.org>.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33rd ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2023.
10. Juan C, Peña C, Oliver A. Host and pathogen biomarkers for severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Infect Dis, 2017; 215(1): 44-51.
11. Şafak B, Kılınç O, Tunç N, Topçu B. Türkiye’de bir devlet hastanesinde 2010-2016 yılları arasında *Pseudomonas aeruginosa* antimikrobiyal duyarlılık Sonuçları. ANKEM Derg, 2018; 32(1): 31-6.
12. Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Mete E, Çalışkan A, Ergin Ç. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik direnci ve yıllar içindeki değişimi. ANKEM Derg, 2022; 36(1):9-15.
13. Yapıcı O, Akgüneş A, Akgül S, Ekinci B, Pekintürk NS. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç durumunun yıllar içindeki değişimi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Derg, 2018; 5(1): 1-4.
14. Baddal B, Güler E, Süer K. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospital and community-acquired infections: Current status in northern cyprus. Klimik Derg, 2021; 34(1): 31-6.
15. Shortridge D, Gales AC, Streit JM, Huband MD, Tsakris A, Jones RN. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016. Open Forum Infect Dis, 2019; 6: 63-8.
16. Acar A, Karaahmetoğlu G, Akalın H, Altay AF. Pooled prevalence and trends of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates over the past 10 years in Turkey: A meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist, 2019; 18: 64-70.
17. Isik SA, Yenilmez E, Cetinkaya RA, Gorenk L, Kose S. A meta-analysis of antibiotic resistance rates in *Pseudomonas aeruginosa* isolated in blood cultures in Turkey between 2007 and 2017. North Clin Istanbul, 2021; 8(3):286-97.
18. Çeken N, Duran H, Atik B. The profile of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from intensive care units over a four-year span. Pam Med J, 2021; 14(2): 306-11.
19. Ak S, Yıldız F, Gündüz A, Köroğlu M. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarının Vitek 2 otomatize sistemi ile değerlendirilmesi. Gazi Medical Journal, 2016; 27(2): 62-4.

Bayburt ili 2019-2022 yılları arası kan kültürü sonuçlarının analizi

Analysis of blood culture results between 2019-2022 in Bayburt province

Sümeysra KAYALI^{1,2} (ID)

ÖZET

Amaç: Kan kültürü, kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısında altın standart olup, mikroorganizmaların izole edilip antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasına olanak sağlamaktadır. Bu çalışmanın amacı; kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç profilini belirleyerek ampirik tedavide yol gösterici olmaktır.

Yöntem: Bayburt Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Mayıs 2019 - Mayıs 2022 tarihleri arası kan kültürü sonuçları, retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Kan kültürleri BacT/ALERT (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) otomatize sisteminde inkübe edildi. Pozitif sinyal veren şişeler çikolata agar, %5 koyun kanlı agar ve eozin methylene blue (EMB) agara ekim yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Bakteri tanımlaması geleneksel yöntemlerle, antibiyotik duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Laboratuvara kabul edilen 4.902 kan kültürünün 3.778 (%77,1)'inde üreme olmadı. Üreme olan 1.124 (%22,9) kan kültürünün 860 (%76,5)'ında gram pozitif bakteri, 244 (%21,7)'ünde gram negatif

ABSTRACT

Objective: Blood culture is the gold standard in the diagnosis of bloodstream infections and allows the isolation of microorganisms and antibiotic susceptibility tests. The aim of this study is to determine the distribution and antibiotic resistance profile of microorganisms isolated from blood cultures and to guide empirical treatment.

Methods: Blood culture results of Bayburt State Hospital Microbiology Laboratory between May 2019 and May 2022 were retrospectively reviewed and included in the study. Blood cultures were incubated in the BacT/ALERT (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) automated system. Vials with positive signals were inoculated on chocolate agar, 5% sheep blood agar and eosin methylene blue (EMB) agar and incubated at 37°C for 24-48 hours. Bacterial identification was performed by conventional methods and antibiotic susceptibility was determined by disk diffusion method.

Results: There was no growth in 3,778 (77.1%) of 4,902 blood cultures accepted to the laboratory. Of the 1,124 (22.9%) blood cultures that grew, 860 (76.5%) grew gram positive bacteria, 244 (21.7%)

¹Bayburt Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bayburt, Türkiye
²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Elazığ, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Sümeysra KAYALI

Bayburt Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bayburt - Türkiye

E-posta / E-mail : skayali@firat.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 28.01.2024

Kabul Tarihi / Accepted : 05.11.2024

bakteri ve 20 (%1,8)'sinde maya türü mantar saptandı. Üreyen cilt flora elemanları kontaminasyon açısından incelendi ve kontaminasyon oranı %9,9 (n:488/4.902) idi. Tespit edilen gram pozitif bakteriler sıklık sırasına göre; koagülaz-negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus* spp idi. Gram negatif bakterilerin görülme sıklığı ise sırasıyla; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Brucella* spp, *Acinetobacter* spp, *Proteus* spp, *Pseudomonas* spp ve *Citrobacter* spp idi. *Enterobacteriaceae* ailesinde penisilin, sefalosporin, kinolon grubu antibiyotiklere ve trimetoprim-sülfametoksazole %50'nin altında duyarlılık oranları saptanırken karbapenem ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerden imipenem ve amikasin %50'nin üzerinde duyarlılık oranları saptandı. Koagülaz-negatif stafilokokların %60'ı, *S. aureus* izolatlarının %20'si metisilin dirençliydi. *Enterococcus* spp izolatlarının tümü vankomisin, teikoplanin ve linezolid duyarlıydı.

Sonuç: Bayburt ilinde, metisilin dirençli stafilokok izolatlarının varlığı ve enterokok izolatlarının vankomisine duyarlı olması nedeniyle, vankomisin gram pozitif bakterilere yönelik ampirik tedavi için güvenilir bir seçenektir. Ayrıca gram negatif etkenler için aminoglikozid ve karbapenem grubu antibiyotikler penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklere göre daha iyi tercih olacaktır. Bu tür kümülatif antibiyotik duyarlılık verileri ampirik tedavi için yol göstericidir ve akılcı antibiyotik kullanımına yönelmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kan kültürü, sepsis, retrospektif çalışma, antibakteriyel ajanlar

grew gram negative bacteria and 20 (1.8%) grew yeast type fungi. The skin flora elements were analyzed for contamination and the contamination rate was 9.9% (n:488/4,902). The gram positive bacteria detected were coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp in order of frequency. Gram-negative bacteria were *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Brucella* spp, *Acinetobacter* spp, *Proteus* spp, *Pseudomonas* spp and *Citrobacter* spp. While susceptibility rates to penicillin, cephalosporin, quinolone group antibiotics and trimethoprim-sulfamethoxazole were below 50% in *Enterobacteriaceae* family, susceptibility rates to carbapenem and aminoglycoside group antibiotics imipenem and amikacin were above 50%. Sixty percent of coagulase-negative staphylococci and 20% of *S. aureus* isolates were methicillin resistant. All *Enterococcus* spp isolates were susceptible to vancomycin, teicoplanin and linezolid.

Conclusion: In Bayburt province, vancomycin is a reliable option for empirical treatment of gram-positive bacteria due to the presence of methicillin-resistant staphylococcal isolates and the susceptibility of enterococcal isolates to vancomycin. In addition, aminoglycoside and carbapenem group antibiotics would be better choices than penicillin and cephalosporin group antibiotics for gram negative agents. Such cumulative antibiotic susceptibility data are instructive for empirical treatment and lead to rational antibiotic use.

Key Words: Blood culture, sepsis, retrospective study, anti-bacterial agents

GİRİŞ

Bakteriyemi; kan dolaşımında üreme yeteneğine sahip bakterinin varlığı olarak adlandırılmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonu ise; bakteriyemi ile birlikte sistemik enfeksiyon bulgularının görüldüğü önemli

bir klinik durumdur. Kan dolaşımı enfeksiyonu ve bakteriyemide morbidite ve mortalitenin azaltılması için erken tanı ve uygun tedavi gereklidir.

Bakteriyemiye tespit etmek için farklı yöntemler geliştirilse de kan kültürü en objektif laboratuvar testidir. Kan kültürü, ayrıca mikroorganizmanın

tanımlanmasına ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasına olanak sağlamaktadır. Ancak kan örneğinin alınmasından sonucun raporlanmasına kadar geçen süre ampirik tedavi kullanımını zorunlu kılmaktadır (1-3).

Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları incelenerek ampirik tedavide seçilebilecek antibiyotiklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bayburt Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Mayıs 2019 - Mayıs 2022 tarihleri arasındaki kan kültürü sonuçları hastane otomasyon sistemi laboratuvar istatistik ekranı kullanılarak retrospektif olarak elde edildi.

Hastalardan alınan kan örnekleri, kan kültür şişelerine ekilerek BacT/ALERT (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) otomatize kan kültürü sistemine yüklendi. Brucella enfeksiyonu şüphesi olan örnekler 10 gün, diğerleri 7 gün inkübe edildi. Pozitif sinyal veren şişeler Gram boyama yöntemi ile incelendi, çikolata agar, %5 koyun kanlı agar ve eozin methylene blue (EMB) agara ekim yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Üreyen mikroorganizmaların koloni morfolojisi ve gram boyanma özelliği incelendi. Gram pozitif bakteriler için; katalaz, koagülaz, pirolidonil-B-naftilamid (PYR) ve streptokok gruplandırma testi uygulandı. Gram negatif bakteriler için ise; oksidaz ve biyokimyasal testler (Triple sugar iron agar, Christensen üre agar, Simmon's sitrat agar, metil kırmızısı testi ve indol) kullanıldı. Antibiyotik duyarlılığında gradient strip ve disk difüzyon yöntemi kullanılıp, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre yorumlandı.

Kan kültüründe üreyen koagülaz-negatif stafilokoklar, *Bacillus* spp (*B. anthracis* hariç), *Corynebacterium* spp (JK hariç), *Propionibacterium* spp, *Aerococcus* spp ve *Micrococcus* spp gibi cilt flora elemanlarının etken/kontaminasyon ayrımını

yapabilmek için, en az iki ayrı damardan alınan kan örneğinde aynı etkenin (tür düzeyinde tanımlamasının ve antimikrobiyal duyarlılığının aynı olması şartıyla) üretilmesi gerekmektedir (1). Bu koşulu sağlamayan ve klinik olarak uyumun gözlenmediği cilt flora elemanı üremeleri kontaminasyon olarak değerlendirildi. Kan kültüründe gram pozitif basil tespit edilen hastaların klinik bulguları *Clostridium* türleri, *Listeria* türleri vb. bir etkenin izolasyon olasılığına işaret etmediğinden identifikasyon ve antibiyogram yapılmadı (1).

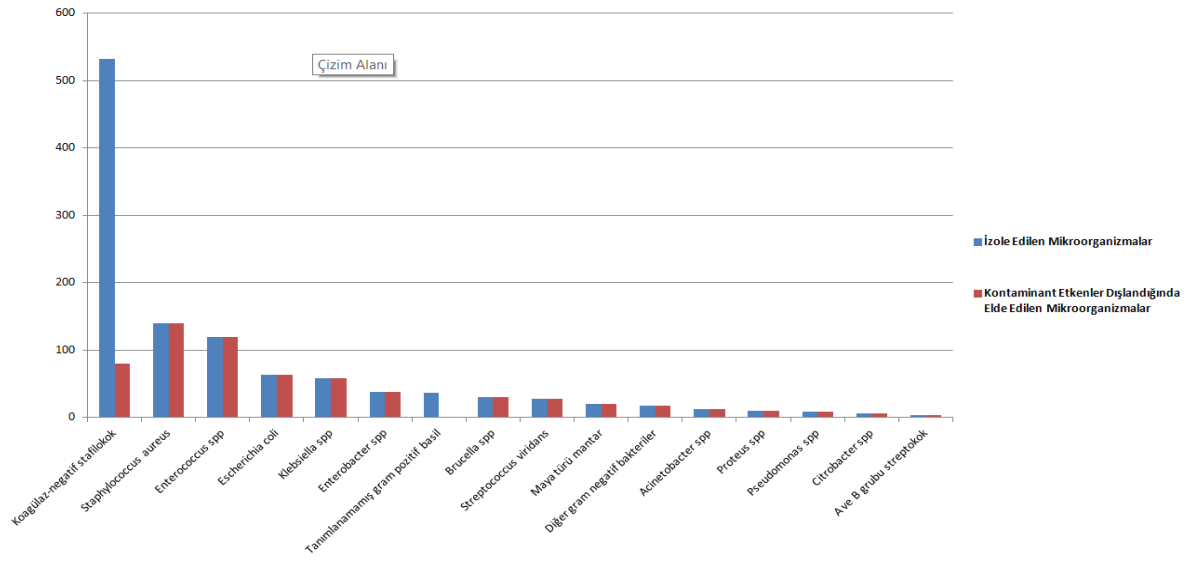
Çalışmaya dahil edilen antibiyotikler, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu tarafından hazırlanan "Kısıtlı Bildirim" tabloları incelenerek belirlendi (4). Verilerin analiz ve sunumunda Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD) tarafından hazırlanan "Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu" isimli rehberinden faydalanıldı (5). Araştırma verileri Excel programında değerlendirilip, kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak özetlendi.

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:07.06.2022, Karar no: 2022/08-23).

BULGULAR

Mayıs 2019 - Mayıs 2022 tarihleri arasında laboratuvara kabul edilen 4.902 kan kültürünün 3.778 (%77,1)'inde üreme olmadı. Üreme olan 1.124 (%22,9) kan kültürünün 860 (%76,5)'ı gram pozitif bakteri, 244 (%21,7)'ü gram negatif bakteri ve 20 (%1,8)'si maya türü mantardı.

Üreyen cilt flora elemanları etken/kontaminasyon ayrımı için incelendiğinde; 532 koagülaz-negatif stafilokokun 452 (%85)'si ve 36 gram pozitif basilin tamamı kontaminasyon olarak değerlendirildi. Çalışmamızdaki kontaminasyon oranı %9,9 olarak saptandı. Mikroorganizmaların dağılımı Şekil 1'de verildi.



Şekil 1. Kan kültürü sonuçları, 2019-22, Bayburt

Enterobacterales ailesinden *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp* ve *Proteus spp* izolatlarında saptanan antibiyotik duyarlılık yüzdeleri Tablo 1’de sunuldu.

Tablo 1. *Enterobacteriaceae* ailesi izolatlarında saptanan duyarlılık oranları, 2019-22, Bayburt

Antibiyotik	<i>E. coli</i> n=64	<i>Klebsiella spp</i> n=58	<i>Enterobacter spp</i> n=38	<i>Proteus spp</i> * n=10	<i>Citrobacter spp</i> * n=6	Toplam N=176
Ampisilin	19	R	R	20	R	8
Amoksisilin- klavulanik asit	19	16	R	40	0	14
Piperasilin- tazobaktam	57	26	0	100	33	35
Gentamisin	72	28	11	80	33	35
Amikasin	93	32	20	100	33	64
Sefotaksim	43	11	0	100	33	21
Seftriakson	50	16	0	100	33	30
Seftazidim	53	16	0	60	0	27
Sefepim	52	17	0	100	33	28
Siprofloksasin	56	22	0	20	33	35
Trimetoprim- sülfametoksazol	44	16	8	60	33	27
İmipenem	94	84	15	100	33	68
Meropenem	85	22	0	100	33	37
Ertapenem	84	21	0	100	0	43

* Standart öneri olan 30 izolattan daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

R:Doğal dirençli

Etken olduğu düşünülen 80 koagülaz-negatif stafilokok izolatının 48 (%60)'i; 140 *Staphylococcus aureus* izolatının 28 (%20)'i metisiline dirençliydi. *Staphylococcus* spp izolatlarında saptanan antibiyotik duyarlılık yüzdeleri Tablo 2'de sunuldu. *Enterococcus*

spp (n=120) izolatlarının tamamı vankomisin, teikoplanin ve linezolidde duyarlıydı. Ampisiline %24, yüksek düzey gentamisine %42 oranında duyarlılık saptandı.

Tablo 2. *Staphylococcus* spp izolatlarında saptanan duyarlılık yüzdeleri, 2019-22, Bayburt

Antibiyotikler	MSSA % (n=112)	MRSA* % (n=28)	MSKNS % (n=32)	MRKNS % (n=48)
Penisilin	14	0	17	0
Eritromisin	83	63	17	0
Klindamisin	87	63	50	0
Trimetoprim-sülfametaksazol	96	50	75	50
Vankomisin	100	100	100	100
Tetrasiklin	91	71	100	83
Siprofloksasin	86	50	17	0
Levofloksasin	86	63	17	0
Gentamisin	96	75	33	0
Linezolid	100	100	100	100
Rifampisin	100	83	17	0

MSSA: Metisilin-duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRSA: Metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus*

MSKNS: Metisilin-duyarlı koagülaz-negatif stafilokok, MRKNS: Metisilin-dirençli koagülaz-negatif stafilokok

*Standart öneri olan 30 izolattan daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısında altın standart kan kültürüdür. Günümüzde zengin içerikli besiyeri ve antibiyotik bağlayıcı özelliği olan kan kültürü şişelerinin kullanıldığı otomatize kan kültürü sistemleri tercih edilmektedir. Bu sistemler üreme durumunu kesintisiz takip eder, inkübasyon süresini ve kontaminasyon oranlarını azaltır (1).

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde; çalışmamızla benzer olarak en fazla gram pozitif bakteriler görülmüş ve onu sırasıyla gram negatif bakteriler ve maya türü mantarlar takip etmiştir (6, 7). Ancak kontaminant (gram pozitif) bakteriler dışlanarak sadece etkenlerin ele alındığı bazı

çalışmalarda ise gram negatif bakteriler ilk sırada görülmüştür (8, 9). Çalışmamızda etken bakterilerin dağılımı incelendiğinde ilk sırada gram pozitif bakteriler (%58,5) yer almaktadır.

Kan dolaşımında mikroorganizma bulunmadığı halde kan kültüründe üreme görülmesi kontaminasyon olarak adlandırılmıştır. Kontaminasyon, en fazla cilt florasında bulunan mikroorganizmaların kan kültürü şişelerine inokülasyonu sonucu görülür. Kontaminant bakteriler gerçek etken olan bakterilerin üremesini inhibe edebilir. Bu sebeple kontaminasyon istenmeyen bir durumdur ve %3'ün altında tutulması gerekir (1). Yapılan bazı çalışmalarda kan kültürü kontaminasyon oranları; %8,15 ve %8,38 bulunmuştur (2, 6). Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada

ise kontaminasyon %17,8 olarak saptanmıştır (10). Literatürde kontaminasyon, genellikle hedef değerin üzerinde saptandığından çözülmesi gereken önemli bir sorundur (11). Çalışmamızda da kontaminasyon oranı %9,9 ile hedef değerinin üzerinde saptandı. Kan kültürü için örnek alındığında steril eldiven kullanılmaması, kan alma tekniğindeki hatalar ve ihmaller, hastane personelinin sık değişmesi ve eğitim seviyesi gibi nedenler kontaminasyonun muhtemel sebebi olarak düşünüldü.

Etken kabul edilen pozitif kan kültürü şişe sayısının toplam kan kültürü şişe sayısına bölünmesiyle elde edilen, pozitif kan kültürü sonuç oranının %6-12 arasında olması beklenmektedir (1). Bu oran bazı kaynaklarda %5-15 olarak geçmektedir (12). Elde edilen oranın düşük çıkması çok fazla kan kültürü alındığını, yüksek çıkması ise yetersiz sayıda kan kültürü alındığını göstermektedir (1). Çalışmamızda pozitif sonuç oranı %13,0 (n:636/4902) olarak hesaplanmıştır. Kan kültürünün gerekli durumlarda alınmasına özen gösterilmelidir.

Kan kültüründe tespit edilen mikroorganizma dağılımı incelendiğinde koagülaz-negatif stafilkokların ilk sırada bildirildiği çalışmalar mevcuttur (6, 13, 14). Bu çalışmalarda kontaminant etkenler dışlanmadığı için kontaminasyon oranlarının yüksek olması beklenen bir durumdur. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS) 2023 raporu ve kontaminant etkenlerin dışlandığı çalışmalarda ise ilk sırada *E. coli* yer almaktadır (3, 8, 9, 15, 16). Ancak bazı çalışmalarda *Enterococcus* spp ve *S. aureus* gibi gram pozitif izolatların ilk sırada saptandığı görülmüştür (6, 10, 16). Çoğu çalışmada gram negatif etkenlerden ilk sıralarda *E. coli* ve *Klebsiella* spp görülse de non-fermantatif bakterilerden *Acinetobacter* spp ve *Pseudomonas* spp'ın ilk sıralarda olduğu çalışmalar da mevcuttur (6, 10, 16). Maya türü mantarlar ise; %2,44-7,8 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (6-8). Özellikle yoğun bakım hastalarından yüksek oranda izole edilen *Acinetobacter* spp ve maya türü mantarların çalışmamızda düşük oranlarda saptanması,

yoğun bakım yatak sayımızın az olması nedeniyle beklenen bir bulgudur. Etken sıklığındaki değişikliğin hastanedeki yatak sayısı ve dağılımı, antibiyotik tercihleri, etkenlerin toplum/nozokomiyal kökenli olma oranı vb. nedenlere bağlı olarak değişebileceği düşünülmüştür.

Yapılan bazı çalışmalarda Kahramanmaraş'ta %0,05, Ankara'da %0,1, İzmir'de %1, İstanbul'da %1,1, Düzce'de %1,3 oranında *Brucella* spp pozitifliği tespit etmiştir (6, 8, 9, 14, 17). Çalışmamızda bu pozitifliğin (%2,7) daha yüksek oranda olması brusella hastalığı şüphesinde klinisyenlerin kan kültürü isteme oranı ve ilimizin hayvancılık bölgesi olması nedeniyle brusella hastalığı insidansının yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda *E. coli* izolatlarından elde edilen duyarlılık oranları UAMDS 2023 raporunda yer alan 2019-2021 yılı Türkiye verilerine benzerlik göstermekle birlikte, sadece kinolon grubu antibiyotiklerde daha yüksek duyarlılık oranları saptanmıştır (15). *Klebsiella* spp izolatlarında ise tüm antibiyotik gruplarında daha düşük duyarlılık oranları saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, yapılan çalışmalardan farklı olarak *Enterobacter* spp ve *Citrobacter* spp izolatlarında görülen düşük duyarlılık oranları dikkat çekicidir (3, 18). Dünya genelinde ve ülkemizde, *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde antibiyotik direnci artmakta ve tedavi seçenekleri kısıtlanmaktadır (19). Panrezistan izolatlar bazı antibiyotiklerin yüksek doz ve uzamış infüzyonla uygulanmasını, farklı antibiyotik kombinasyonlarını, bazı eski antibiyotiklerin (kolistin, fosfomisin) ve yeni geliştirilen antibiyotiklerin (seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam) kullanımını gündeme getirmiştir (19). Çalışmamızda elde edilen *Enterobacteriaceae* ailesindeki antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde; en yüksek duyarlılık karbapenem ve aminoglikozid grubu üyelerinde görülmüştür. Penisilin, sefalosporin, trimetoprim-sülfametoksazole ve kinolon grubu antibiyotiklerde diğerlerine göre daha düşük duyarlılık oranları saptanmış olup, bakteriyemi riski yüksek olan

hastalarda bu antibiyotiklerin monoterapisinin uygun olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci %20 oranında saptanırken, kan kültürü sonuçlarının irdelendiği bazı çalışmalarda; %12,2 ile %55,1 arasında değişen oranlarda saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızla benzer olarak vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnç saptanmamış ve penisilin en fazla direncin görüldüğü antibiyotik olmuştur (6, 8, 10, 14).

Yapılan çalışmalarda, birçok antibiyotiğe doğal dirençli *Enterococcus* spp izolatlarının ampisilin (%41-70,9) ve yüksek düzey gentamisine (%30-83,3) duyarlılıkları değişen oranlardadır. Vankomisin, teikoplanin ve linezolid ise yüksek oranlarda duyarlılık (%89-100) bildirilmiştir (6, 8, 9, 14). Çalışmamızda ise ampisilin (%24) ve yüksek düzey gentamisine (%42) düşük duyarlılık oranları saptanmış olup ampirik tedavi için uygun olmadıkları görülmüştür. Ayrıca vankomisin, teikoplanin ve linezolid direncinin görülmemiş olması yüz güldürücüdür.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı; retrospektif olarak dizayn edildiğinden hastaların klinik bilgileri

ile birlikte değerlendirilememesidir. Bu nedenle izole edilen mikroorganizmanın primer/sekonder bakteriyemi sınıflandırması ve kan dolaşımı enfeksiyonu varlığı tespit edilememiştir. Ayrıca ampirik tedavi başlarken göz önüne alınan (toplum/hastane) enfeksiyon kökeni belirlenememiştir. Çalışma verileri hastane bilgi sistemi kullanılarak elde edildiğinden veri kaybının olmaması avantajdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı incelendiğinde, gram pozitif etkenlerin ön sıralarda olduğu görülmüştür. Metisilin dirençli stafilokok izolatlarının varlığı ve enterokok izolatlarının vankomisine duyarlı olması nedeniyle, vankomisin gram pozitif bakterilere yönelik ampirik tedavi için güvenilir bir seçenektir. Gram negatif etkenler için aminoglikozid ve karbapenem grubu antibiyotikler penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklere göre daha iyi tercih olacaktır. Ayrıca panrezistan izolatlara yönelik yeni tedavi protokolleri oluşturulmalıdır. Bu tür kümülatif antibiyotik duyarlılık verileri ampirik tedavi için yol göstericidir ve akılcı antibiyotik kullanımına yöneltmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:07.06.2022, Karar no: 2022/08-23).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberleri, Kan Dolaşımı Örnekleri, 2022. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD) <https://www.klimud.org/content/44/rehberler> (Erişim tarihi: 28.01.2023)
2. Arı N, Yeşilyurt E, Yılmaz N. Kan kültüründe kalite yönetim sisteminin önemi: Kontaminasyon oranları. *Türk J Clin Lab*, 2021; 4: 446-50.
3. Sağmak-Tartar A, Akbulut A. Evaluation of blood cultures from patients being treated at an infectious diseases and clinical microbiology clinic: a three-year retrospective analysis. *Klinik Derg*, 2018; 31(3): 218-22.
4. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Kısıtlı Bildirim. <https://bit.ly/3dLZlZp> (Erişim tarihi: 28.01.2023)
5. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD). Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi. <http://bitly.ws/ty2D> (Erişim tarihi: 28.01.2023)
6. Küçük B, Arıcan B, Gülderen D, Uğurlu H, Yalçınkaya KT, Aral M. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Sakarya Tıp Dergisi*, 2019;9(3):485-91.
7. Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E, Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68(4): 175-84.
8. Yılmaz S, Gümrall R, Güney M, Bedir O, Üsküdar-Güçlü A, Duyan S ve ark. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Derg*, 2013; 55: 247-52.
9. Müderris T, Yurtsever SG, Baran N, Özdemir R, Er H, Güngör S ve ark. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019; 76(3): 231-42.
10. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Bayram A, Yılmaz-Hancı S, Şamlıoğlu P ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017; 74(4): 269-78.
11. Hughes JA, Cabilan CJ, Williams J, Ray M, Coyer F. The effectiveness of interventions to reduce peripheral blood culture contamination in acute care: a systematic review protocol. *Syst Rev*, 2018 Nov 30;7(1):216.
12. Baron EJ. (2005). Blood Cultures IV. In E. J. Baron (Ed.), *Cumitech: Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology* (pp. 1-25).
13. Güler E, Hurdoganoglu U, Almasoodi LHF, Suer K, Cakir N. Distribution of microorganisms and antibiotic resistance rates isolated from blood cultures: 5-year evaluation in a University Hospital in Northern Cyprus. *Konuralp Medical Journal*, 2022;14(1): 13-22.
14. Oksuz L, Aktas Z. Cumulative Antibiogram Results of Bacteria Isolated from Blood Cultures in a University Hospital. *SABIAD*, 2020; 3(2): 35-44.
15. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS) 2023 raporu. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/surveyanslar/uamdss.html> (Erişim tarihi: 28.01.2023)
16. Sevim E, Çelik İ, Eser-Karlıdağ G. Fırat Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Nozokomiyal Sepsiste Mortalite İçin Risk Faktörleri. *Fırat Tıp Derg*, 2011; 16(2): 71-7.
17. Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, Yavuz MT, Albayrak HT, Karadağ G ve ark. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Düzce Tıp Dergisi*, 2013; 15(2): 11-4.
18. Mirza HC, Sancak B. Bir üniversite hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen Enterobacterales takımı üyelerinin dağılımının ve antimikrobiyal duyarlılıklarının incelenmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2021;51(4):348-53.
19. Ayhan M. Çoklu İlaça Dirençli Gram-negatif Mikroorganizmaların Tedavisinde Yeni Terapötik Seçenekler. *J Ankara Univ Fac Med*, 2020;73(2):96-101.

Modulation of the immunological response to acute stress in rats is aided by serotonin

Sıçanlarda akut strese karşı immünolojik yanıtın modülasyonu serotonin tarafından desteklenmektedir

Ayşe Meltem SEVGİLİ¹ (ID), Kutluhan ERTEKİN² (ID)

ABSTRACT

Objective: Since stress has become an inseparable aspect of human existence, the interplay between stress and the immune system is a primary focus of research. Despite serotonin being a crucial regulator of the immune and stress systems, its potential involvement in the stress-induced immunological response remains unexamined. This study employed two serotonin receptor antagonists to assess the modulatory influence of serotonin on the immunological response to acute stress.

Methods: Fifty-four Wistar albino rats (n=9/group) were allocated into six groups: control (C), acute stress (AS), ondansetron (O), methiothepin (M), acute stress + ondansetron (ASO), and acute stress + methiothepin (ASM). Rats were administered intraperitoneal injections of ondansetron or methiothepin at doses of 2 mg/kg and 0.2 mg/kg, respectively, prior to the introduction of acute stress. Acute stress was induced by a cold-immobilization procedure. Immediately following the stress procedure, the animals were euthanized using exsanguination. A complete blood count was taken,

ÖZET

Amaç: Stres insan yaşamının ayrılmaz bir parçası haline geldiğinden, stres ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim öncelikli araştırma konuları arasında yer almaktadır. Serotonin hem bağışıklık hem de stres sistemlerinin önemli bir modülatörü olmasına rağmen, stresin neden olduğu bağışıklık yanıtındaki olası rolü günümüze kadar araştırılmamıştır. Bu çalışmada, serotoninin akut strese karşı bağışıklık yanıtı üzerindeki modülatör rolünü değerlendirmek için iki serotonin reseptör antagonisti kullanılmıştır.

Yöntem: Elli dört adet Wistar albino sıçan (n=9/grup) altı gruba ayrıldı: kontrol (C), akut stres (AS), ondansetron (O), metiyotepin (M), akut stres + ondansetron (ASO) ve akut stres + metiyotepin (ASM). Sıçanlara, akut stres indüksiyonundan önce intraperitoneal ondansetron veya metiyotepin enjeksiyonları (sırasıyla 2 mg/kg ve 0.2 mg/kg) uygulandı. Akut stres, soğuk immobilizasyon prosedürüyle oluşturuldu. Stres prosedürünün tamamlanmasından hemen sonra hayvanlar intrakardiyak kan alınarak feda edildi. Tam kan sayımı yapıldı ve ELISA kullanılarak

¹Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Ankara, Türkiye

²Ufuk University, School of Nursing, Ankara, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Ayşe Meltem SEVGİLİ
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., Ankara - Türkiye
E-posta / E-mail : msevgili@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 24.01.2025
Kabul Tarihi / Accepted : 17.03.2025

and plasma levels of serotonin, IL-6, and IL-17 were quantified by ELISA.

Results: Acute stress significantly decreased leukocyte counts and IL-17 levels relative to the control group ($p = 0.003$ and 0.002 , respectively). Methiothepin had comparable effects on both parameters. On the other hand, neither acute stress nor serotonin receptor antagonists significantly altered IL-6 levels. Nonetheless, when rats were administered a serotonin receptor antagonist and subjected to acute stress (the ASO and ASM groups), the differences in IL6 levels reached statistical significance ($p < 0.0001$). Despite both serotonin antagonists exhibiting comparable effects on immunological response under acute stress, we were unable to observe any alterations in plasma serotonin levels across all groups.

Conclusion: These results suggest that the serotonergic system may play a modulatory role in the acute stress-induced immune response and that this modulation is more likely occurring at the receptor level. This phenomenon might be related to desensitization or downregulation of serotonin receptors.

Key Words: Stress, acute stress, immune system, IL17, IL6

plazma serotonin, IL-6 ve IL-17 seviyeleri belirlendi.

Bulgular: Akut stres, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında lökosit sayısını ve IL-17 düzeylerini önemli ölçüde azalttı (sırasıyla $p = 0.003$ ve 0.002). Metiyotepin her iki parametre üzerinde de benzer etkiler gösterdi. Öte yandan ne akut stres ne de serotonin reseptör antagonistleri IL-6 düzeylerini önemli ölçüde değiştirmediler. Bununla birlikte, sıçanlar hem serotonin reseptör antagonisti aldığı hem de akut strese maruz kaldığında (ASO ve ASM grupları), IL-6 seviyelerindeki farklılıklar anlamlı hale geldi ($p < 0.0001$). Her iki serotonin antagonisti de akut streste immün yanıt üzerinde benzer etkiler gösterse de hiçbir grupta plazma serotonin düzeylerinde bir değişiklik tespit edemedik.

Sonuç: Bu sonuçlar, serotonerjik sistemin, akut strese bağlı bağışıklık yanıtında modülatör bir rol oynayabileceğini ve bu modülasyonun reseptör seviyesinde meydana gelme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu etki, serotonin reseptörlerinin duyarsızlaştırılması veya aşağı regülasyonu ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Stres, akut stres, bağışıklık sistemi, IL17, IL6

INTRODUCTION

People use the word “stress” to refer to any condition that creates anxiety without considering its effects on the body. In fact, stress may be more appropriately defined as the body’s response to any environmental changes that disturb the maintenance of homeostasis. Stressors can be classified into five groups: acute time-limited, brief naturalistic, event sequence, chronic, and distant (1). Stress triggers a wide variety of changes, including immune responses. Previously, it was believed that the stress response

would always have a suppressive effect on the immune system. This belief is supported by the insufficiency of T cell maturation, the suppression of the synthesis of pro-inflammatory cytokines, and the rise in the release of anti-inflammatory compounds (2-4). It is now accepted, however, that its effects on the immune system are variable and depend mainly on the duration and type of stressor (5). Xiang et al. showed that acute mental stress increases the T helper cell type I (Th1) response, whereas Assaf et al. showed that chronic stress may reduce the Th1 response while increasing the T helper cell type II (Th2) response

(6,7). A number of studies have been conducted in an effort to provide an explanation for the interactions that occur within the stress system, specifically the interactions that occur between the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the immune system. Although many immune system changes seen under stressful conditions could be due to elevated glucocorticoid levels, stress can even cause changes in the immune system in adrenalectomized animals, suggesting that other mediators are involved (8).

Serotonin (5- hydroxytryptamine; 5HT) is mainly known for its role in the limbic system, but it is also essential in various central mechanisms, including in the regulation of appetite, sleep, and body temperature (9). Central serotonergic responses can be stimulated by corticotropin-releasing hormone (CRH), secreted by the hypothalamus under stress (8). Furthermore, serotonin is of vital importance in platelet aggregation and hemostasis. Platelets are the main reservoir for peripheral serotonin. The peripheral roles of serotonin are not limited to hemostatic mechanisms, as serotonin is also crucial for gastrointestinal motility and blood pressure regulation (9). Moreover, serotonin also plays an essential role in the modulation of the immune system. Studies have shown that serotonin impacts both innate and acquired immune system cells. The significant effects of serotonin on the immune system include T-cell differentiation, modulation of cytokine release, and inflammation (10,11). Nearly all immune system cells contain at least one serotonin response component. T cells express serotonin receptors 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, and 7 (12). The widespread effects of serotonin result in complex clinical conditions. A prominent example is the susceptibility to inflammation in patients with major depression and low serotonin levels (13,14). Serotonin is also thought to be important in the pathogenesis of autoimmune diseases, such as Sjögren's syndrome and systemic sclerosis (15-17).

Interleukin-17 (IL-17) secreting T helper cells (Th17) have physiological roles and defend against bacterial and fungal infections. If the Th17 response

is not properly limited, however, IL-17 can become a driving force in the pathogenesis of autoimmune diseases (18), which are generally aggravated under stressful conditions. Several studies have also suggested that serotonin levels can modulate IL-17 production (19-21).

Indubitably, serotonin is closely related to both the central stress and the immune systems and is highly likely to mediate a link between these two systems. Despite this evidence, the possible role of serotonin on stress-induced immune responses has yet to be investigated. In this study, we aim to investigate serotonin's modulatory role on the immune system's response to stress. As mentioned previously, stress can cause various changes in the immune system. Given the impracticality of examining all such changes in one study, we limited the scope of our research to the Th17 cell type.

MATERIAL and METHOD

Fifty four Wistar albino rats weighing between 200-300 g were acquired from and kept at the Experimental Animals Breeding and Experimental Research Center of Gazi University in Ankara. All procedures were conducted at the same facility. The rats were acclimatized for two weeks before the studies and were maintained in controlled ambient settings at $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ and 30-70% relative humidity. They were exposed to a 12-hour dark/12-hour light cycle, had unlimited access to tap water, and were fed standard pellet chow daily.

Following adaptation to the environment and handling, animals were randomly allocated to one of six groups: control (C), acute stress (AS), ondansetron (selective 5-HT₃ receptor antagonist) (O), methiothepin (M) (nonselective 5-HT_{1/2} receptor antagonist), acute stress + ondansetron (ASO) and acute stress + methiothepin (ASM) (n=9/group). Drug groups accordingly received 2 mg/kg ondansetron or 0.2 mg/kg methiothepin. All drugs were dissolved in 1 ml physiologic serum and were administered

intraperitoneally (ip). The C and AS groups received 1 ml solvent. The stress protocol was initiated 30 minutes after the injections for the acute stress groups.

Rats were restrained and kept in a 4°C environment for 2 h to induce cold-immobilization stress. The other groups were kept in their usual environment for 2 h. This is a well-established and widely used method to induce acute stress (22-25). At the end of this period, all animals were anesthetized with ketamine (90 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) and exsanguinated by taking blood from the heart into citrate-containing vacuum tubes. Complete blood counts were taken using fresh blood samples. The remaining blood was centrifuged to separate the plasma. It was then frozen and stored at -80°C until the levels of serotonin, interleukin-17 (IL-17), and interleukin-6 (IL-6) were determined with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). We used eBioscience Platinum ELISA kits to assess the levels of IL-6 and IL-17 and an Elabsciences ELISA kit to determine the level of serotonin. Ondansetron (Zofran®) was from Glaxo Wellcome GmbH, Germany. Methiothepin mesylate salt (M149-100MG) was from Sigma-Aldrich, USA. Ketamine (Ketalar) from Pfizer (production in Kırklareli, Turkey), Xylazine (Basilazin %2) from baVet, İstanbul, Turkey. Statistical Analysis: In each group and for all parameters, we had 9 data points (there was no missing data). The findings are reported as the mean value with an associated standard error of deviation from the mean. Distinction was deemed statistically significant at the 0.05 level. Statistical analyses were performed using the STAT/Statistics program (Statdirect, Wirral, UK). We used the Kruskal-Wallis test as the initial statistical test, and when the *p* value was <0.05, we utilized the Conover-Iman test for pairwise comparisons.

The study was approved by the Gazi University, Institutional Experimental Animal Care and Use Ethics Committee (Date: 06.11.2015 and Number: 36069). We followed the Guiding Principles for the Care and Use of Laboratory Animals and the relevant Turkish by-laws meticulously while carrying out the

procedures detailed in this publication.

RESULTS

Leukocyte count was significantly reduced by acute stress in our experimental setting. While ondansetron tended to reduce leukocyte count, no significant difference existed between the control and ondansetron groups. On the other hand, methiothepin reduced leukocyte count in the same manner as acute stress. The ASM group animals also had significantly lower leukocyte counts than the control animals, and these results were not different from those of the M or AS groups (Figure 1). These results suggest that lower serotonin levels might be responsible for the downregulation of leukocytes in the event of acute stress. However, the serotonin levels did not differ between any of the groups (Figure 2). Other than leukocyte count, acute stress did not affect any other complete blood count parameter.

Acute stress also did not significantly alter IL-6 levels, as the mean IL-6 level was lower in the AS group (122.6 ± 10.6 pg/ml) than in the C group (143.2 ± 5.6 pg/ml). Similarly, neither methiothepin nor ondansetron led to significant changes in IL-6 levels. Interestingly, when acute stress was combined with the serotonin antagonists, the difference in IL-6 levels became significant (Figure 3). IL-6 levels in the ASO group were considerably lower than the C, O, and AS groups. Likewise, the ASM group exhibited noticeably reduced IL-6 levels in comparison to the C, M, and AS groups.

It is known that IL-6 is necessary for Th17 maturation. Therefore, we expected to see alterations in IL-17 levels similar to those seen in IL-6. As hypothesized, acute stress led to a reduction in IL-17 levels, but this time, the difference was statistically significant. Furthermore, IL-17 levels were significantly reduced by both ondansetron and methiothepin. The ASO group also had significantly lower IL-17 levels than the C group. In contrast, the IL-17 level of the ASM group was not different from the C group (Figure 4).

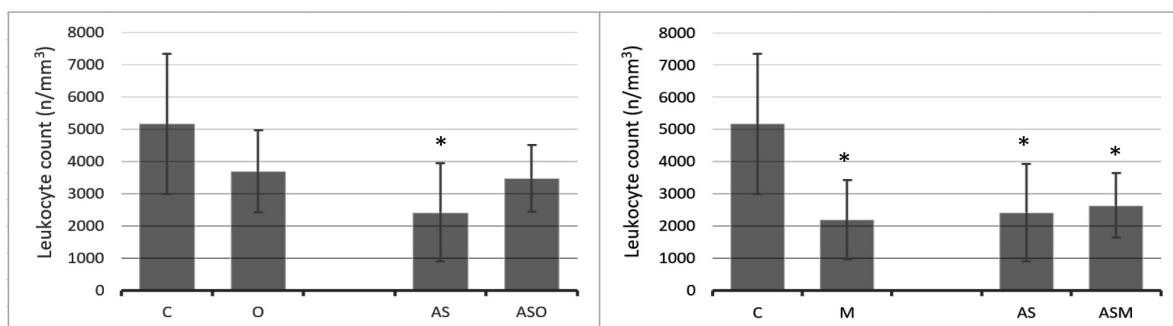


Figure 1. Acute stress reduced leukocyte counts (C: 5175 ± 770 vs. AS: 2425 ± 536 ; $p=0.003$). Methiothepin also reduced leukocyte counts (C vs. M: 2179 ± 409 ; $p=0.0003$). When AS and M were combined, no further reduction in leukocyte counts was observed ($p>0,05$ for M vs. ASM and AS vs. ASM). AS (acute stress), ASM (acute stress + methiothepin), ASO (acute stress + ondansetron), C (control), M (methiothepin), O (ondansetron).

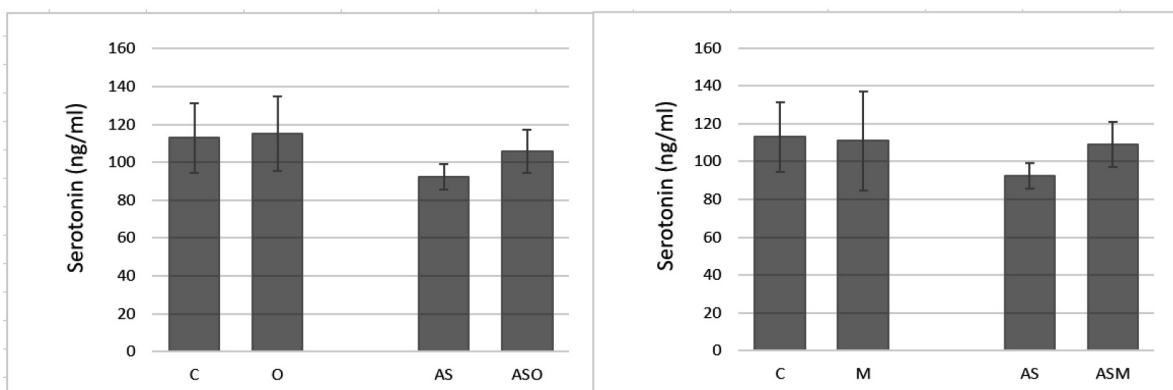


Figure 2. Plasma serotonin levels were not significantly altered by acute stress or serotonin receptor antagonists. AS (acute stress), ASM (acute stress + methiothepin), ASO (acute stress + ondansetron), C (control), M (methiothepin), O (ondansetron).

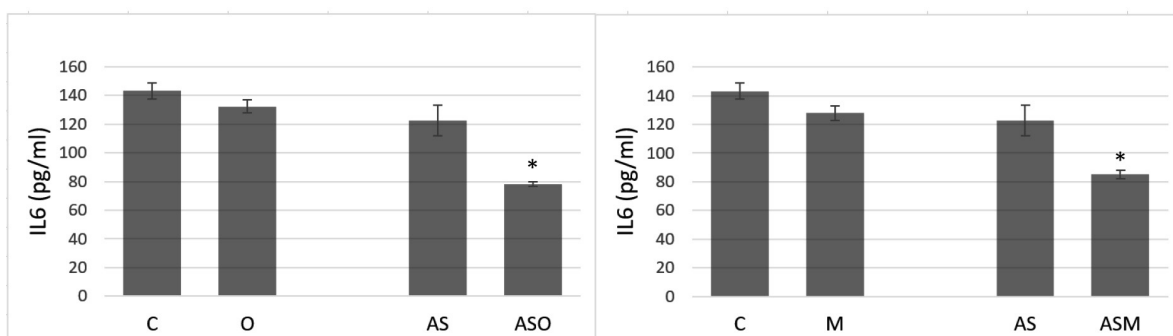


Figure 3. Acute stress reduced IL-6 levels, but the difference was not statistically significant (C: 143.2 ± 5.6 vs. AS: 122.6 ± 10.6 pg/ml, $p>0.05$). Similarly, neither methiothepin nor ondansetron significantly altered IL-6 levels. IL-6 levels in the ASO and ASM groups, however, were significantly lower than all other groups but did not differ from each other (p values of all pairwise comparisons between the ASO group and the C, O, and AS groups were <0.0001 , p values of all pairwise comparisons between the ASM group and the C, M, and AS groups were <0.0001 , The p value of the comparison between the ASO and ASM groups was 0.21). AS (acute stress), ASM (acute stress + methiothepin), ASO (acute stress + ondansetron), C (control), M (methiothepin), O (ondansetron)

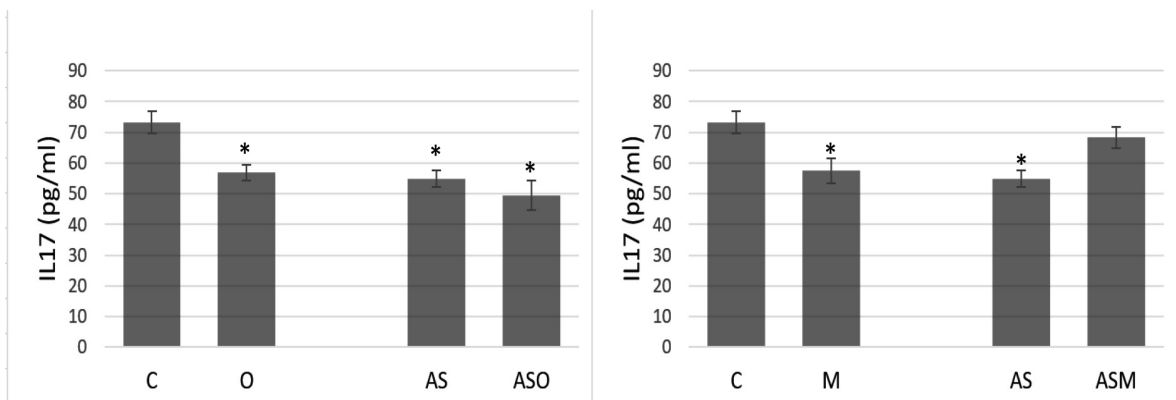


Figure 4. IL-17 levels were reduced by AS, O, and M (compared with the C group, P values were 0.002, 0.008, and 0.01, respectively). IL-17 levels of the ASO group were also significantly lower than that of the C group ($p < 0.0001$), but they were not different from the AS or O groups. Conversely, the IL-17 levels of the ASM group were not different from those of the C group. AS (acute stress), ASM (acute stress + methiothepin), ASO (acute stress + ondansetron), C (control), M (methiothepin), O (ondansetron).

DISCUSSION

The effects of stress on the immune system have been under investigation for a long time. Despite the breadth of this research, there are still very few points that the scientific community agrees on. One such example is whether stress alters immune function. The use of various types of stress (social, academic, pain or cold-induced, etc.), durations (acute time-limited, short natural, sequence of events, chronic, distant, etc.), and immune responses in different studies cause difficulties in drawing conclusions (22-25). According to a meta-analysis on this subject published in 2004, acute time-limited psychological stress increases IL-6 levels (1). On the other hand, Assaf et al. reported that IL-6 levels were not altered by acute academic stress. Their results, in fact, show a minor reduction in IL-6 levels, but this difference was not significant (6). These results align with the results of our current study. Research published by Cheng et al., in which the effects of single stress induction at different time points were evaluated, may link our results and the meta-analysis. According to this study, acute stress initially reduces IL-6 levels, but after 6 hours, IL-6 levels increase above control

levels (26). Since we collected the blood samples right after the induction of the acute stress like Assaf et al. did in their study our results resemble the initial changes observed by Cheng et al. On the other hand, aforementioned meta-analysis included studies that evaluated IL6 levels in the later period which might conceptually overlap with the later time points used by Cheng et al. To our knowledge, this is also the only study that evaluated the effects of acute stress on IL-17. The study showed that IL-17 began to increase only 6 hours after stress induction. An early reduction in IL-17 levels, as they have observed in IL-6 levels, was absent. These results contradict the results of our study, as we found that acute stress significantly reduced IL-17 levels. Despite our diligent efforts to search literature for studies linking “acute stress” and IL17 and/or Th17 we could not reach any other trough PubMed, Scopus or DergiPark. Conversely; IL17 related with “chronic stress”(27), depression like behavior, and even with depression by several publications as stated by recent review (28).

Serotonin functions as a monoaminergic neurotransmitter and a peripheral hormone. Target cells possess a minimum of one serotonin response element, such as serotonin receptors (7 subtypes),

the serotonin transporter (SERT), or the covalent attachment of serotonin to various effector proteins. In this study, we chose to use ondansetron, which is a selective 5HT-3 receptor antagonist, and methiothepin, which is a non-selective antagonist that can interact with the 5HT-1A, 1B, and 7 receptors that are found on leukocytes (12). The serotonergic system is closely intertwined with the HPA axis and sympathetic nervous system. Stress elevates the turnover rates of serotonin in several brain regions, and upregulates some brain serotonin receptors by doing so, adjusts the brain to respond appropriately to environmental cues that indicate danger (29-32). In a similar manner, when naïve T cells are activated, they not only increase their synthesis of tryptophan hydroxylase (TPH1), which is an enzyme that is necessary for the creation of 5-HT from its precursor tryptophan, but they also increase their expression of 5-HT receptors. Robson and colleagues theorized that an increase in 5-HT synthesis and responsiveness leads to an autonomous feedback loop, where 5-HT signaling is necessary for T cell-mediated immunity. The authors drew similarities between these results and the results of Leon-Pointe, et al., as impaired 5-HT synthesis was shown to reduce T cell proliferation (33,34). Likewise, our study confirms these results, as 5-HT receptor antagonists reduced leukocyte count. Moreover, IL-17 levels were significantly reduced by 5-HT receptor antagonists, whereas IL-6 levels were not significantly altered in our study. Despite the clarity of our findings about IL-17, we could not find any supportive results in the literature. Three recent research studies did, however, indirectly evaluate the effect of serotonin on IL-6 and IL-17 levels. Two of them showed that serotonin reduces the levels of IL-6 and IL-17 (20,35). The discrepancy in findings between these studies and ours may be because these studies were conducted in vitro, and our study was conducted in vivo. Third, reported an increase in IL6 level with unaffected serum serotonin concentration under chronic stress conditions (36).

Serotonin is closely related to both the central

stress and the immune system. To our knowledge, however, its possible role in stress-induced immune responses has yet to be investigated. When considering the fact, however, that stress is also closely related to affective disorders, the interaction between stress and serotonergic systems has been under investigation for decades. One important conclusion derived from several studies is that corticosterone alters serotonin receptor activity in the central nervous system (37-39). In this study, we showed that, even though acute stress could not significantly alter plasma serotonin levels, its effect on IL-6 and IL-17 levels was similar to that of serotonin receptor antagonists. Moreover, when animals received ondansetron or methiothepin and were subjected to acute stress, the reduction in IL-6 levels reached significance. Our results may be explained from the point of view of central nervous system studies. Given that corticosterone can alter the effectiveness of serotonin receptors in the central nervous system, a similar effect could be expected in the periphery.

In conclusion; the purpose of this study was to evaluate the modulatory effect that serotonin plays in the stress response of the immune system. According to the findings of our study, being exposed to acute stress has a major impact on the immune system. Acute stress not only significantly reduced leukocyte counts but also reduced plasma IL-17 levels compared to control. On the other hand, the serotonin receptor antagonists methiothepin and ondansetron were also able to alter plasma IL-17 levels. Additionally, methiothepin reduced leukocyte count compared to control. Interestingly, we did not see a change in serotonin levels. This suggests that the serotonergic system is involved in the immune system's response to acute stress but that this effect might be related to desensitization or downregulation of serotonin receptors.

This study has a few limitations. First, although the method we used to induce acute stress is very well-known and accepted in the scientific community, the measurement of plasma corticosterone levels could

demonstrate the effectiveness of our stress protocol. Moreover, using an additional group of animals that received high doses of serotonin before acute stress

induction could have provided insight into whether the effects of acute stress on the immune system were caused by the modulation of serotonin receptors.

ACKNOWLEDGEMENTS

* Data in this manuscript were presented at the annual National Physiology Congress (2018), and an abstract was published in *Acta Physiologica* (Volume: 225 Supplement: 716).

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Gazi University, Institutional Experimental Animal Care and Use Ethics Committee (Date: 06.11.2015 and Number: 36069).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry NIH Public Access. *Psychol Bull*, 2004;130(4):601-30.
2. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: A good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci*, 2004;1024:124-37.
3. Hu X, Li W-P, Meng C, Ivashkiv LB. Inhibition of IFN- γ signaling by glucocorticoids. *J Immunol*, 2003;170(9):4833-9.
4. Mozo L, Suárez A, Gutiérrez C. Glucocorticoids up-regulate constitutive interleukin-10 production by human monocytes. *Clin Exp Allergy*, 2004;34(3):406-12.
5. Vitlic A, Lord JM, Phillips AC. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age (Omaha)*, 2014;36(3):1169-85.
6. Assaf AM, Al-Abbassi R, Al-Binni M. Academic stress-induced changes in Th1- and Th2-cytokine response. *Saudi Pharm J*, 2017;25(8):1237-47.
7. Xiang L, Del Ben KS, Rehm KE, Marshall GD. Effects of acute stress-induced immunomodulation on Th1/Th2 cytokine and catecholamine receptor expression in human peripheral blood cells. *Neuropsychobiology*, 2011;65(1):12-9.
8. Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry*, 2005;20:302-6.
9. Pytliak M, Vargová V, Mechírová V, Felšöci M, Pytliak M. Serotonin receptors-from molecular biology to clinical applications. *Physiol Res*, 2011;60:15-25.
10. Ahern GP. 5-HT and the immune system. *Curr Opin Pharmacol*, 2011;11(1):29-33.
11. Cloez-Tayarani I, Changeux J-P. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective. *J Leukoc Biol*, 2006;81(3):599-606.
12. Herr N, Bode C, Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells. *Front Cardiovasc Med*, 2017;4:1-11.
13. McNamara RK, Lotrich FE. Elevated immune-inflammatory signaling in mood disorders: A new therapeutic target? *Expert Rev Neurother*, 2012;12(9):1143-61.
14. Vogelzangs N, Duivis HE, Beekman ATF, Kluft C, Neuteboom J, Hoogendijk W, et al. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry*, 2012;2(2):e79.
15. Brembilla NC, Chizzolini C. T cell abnormalities in systemic sclerosis with a focus on Th17 cells. *Eur Cytokine Netw*, 2012;23(4):128-39.
16. Chabbi-Achengli Y, Coman T, Collet C, Callebert J, Corcelli M, Lin H, et al. Serotonin is involved in autoimmune arthritis through th17 immunity and bone resorption. *Am J Pathol*, 2016;186(4):927-37.
17. Habets KLL, Huizinga TWJ, Toes REM. Platelets and autoimmunity. *Eur J Clin Invest*, 2013;43(7):746-57.
18. Gregor CE, Foeng J, Comerford I, McColl SR. Chemokine-Driven CD4+T Cell Homing: New Concepts and Recent Advances. 1st ed. Vol. 135, *Advances in Immunology*. Elsevier Inc.; 2017. 119-181 p.
19. Mao L, Ren X, Wang X, Tian F. Associations between autoimmunity and depression: Serum IL-6 and IL-17 have directly impact on the HAMD scores in patients with first-episode depressive disorder. *J Immunol Res*, 2022;2022:1-6.
20. Sacramento PM, Monteiro C, Dias ASO, Kasahara TM, Ferreira TB, Hygino J, et al. Serotonin decreases the production of Th1/Th17 cytokines and elevates the frequency of regulatory CD4+ T-cell subsets in multiple sclerosis patients. *Eur J Immunol*, 2018;48(8):1376-88.
21. Sviridova A, Rogovskii V, Kudrin V, Pashenkov M, Boyko A, Melnikov M. The role of 5-HT2B-receptors in fluoxetine-mediated modulation of Th17- and Th1-cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2021;356:577608.

22. Lyle N, Chakrabarti S, Sur T, Gomes A, Dipankar Bhattacharyya. Nardostachys jatamansi protects against cold restraint stress induced central monoaminergic and oxidative changes in rats. *Neurochem Res*, 2012;37:2748-57.
23. Saxena B, Singh S. Comparison of three acute stress models for simulating the pathophysiology of stress-related mucosal disease. *Drug Discov Ther*, 2017;11(2):98-103.
24. Saxena B, Singh S. Investigations on gastroprotective effect of citalopram, an antidepressant drug against stress and pyloric ligation induced ulcers. *Pharmacol Reports*, 2011;63(6):1413-26.
25. Shen GM, Zhou MQ, Xu GS, Xu Y, Yin G. Role of vasoactive intestinal peptide and nitric oxide in the modulation of electroacupuncture on gastric motility in stressed rats. *World J Gastroenterol*, 2006;12(38):6156-60.
26. Cheng Y, Joje RS, Beurel E. A pre-conditioning stress accelerates increases in mouse plasma inflammatory cytokines induced by stress. *BMC Neurosci*, 2015;16(1):1-8.
27. Zhang C, Liu B, Pawluski J, Steinbusch HWM, Kirthana Kunikullaya U, Song C. The effect of chronic stress on behaviors, inflammation and lymphocyte subtypes in male and female rats. *Behav Brain Res*, 2023;439:114220.
28. Mrowietz U, Sümbül M, Gerdes S. Depression, a major comorbidity of psoriatic disease, is caused by metabolic inflammation. *J Eur Acad Dermatology Venereol*, 2023;37(9):1731-8.
29. Chaouloff F. Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res Brain Res Rev*, 1993;18(1):1-32.
30. Flügge G, Van Kampen M, Mijster MJ. Perturbations in brain monoamine systems during stress. *Cell Tissue Res*, 2004;315(1):1-14.
31. Murnane KS. Serotonin 2A receptors are a stress response system: Implications for post-traumatic stress disorder. *Behav Pharmacol*, 2019;30:151-62.
32. Ponomarev ED. Fresh evidence for platelets as neuronal and innate immune cells: Their role in the activation, differentiation, and deactivation of Th1, Th17, and tregs during tissue inflammation. *Front Immunol*, 2018;9:1-7.
33. León-Ponte M, Ahern GP, O'Connell PJ. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. *Blood*, 2007;109(8):3139-46.
34. Robson MJ, Quinlan MA, Blakely RD. Immune system activation and depression: Roles of serotonin in the central nervous system and periphery. *ACS Chem Neurosci*, 2017;8(5):932-42.
35. Yang TH, Hsu PY, Meng M, Su CC. Supplement of 5-hydroxytryptophan before induction suppresses inflammation and collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2015;17(1):1-12.
36. Li H, Wang P, Zhou Y, Zhao F, Gao X, Wu C, et al. Correlation between intestinal microbial imbalance and 5-HT metabolism, immune inflammation in chronic unpredictable mild stress male rats. *Genes, Brain Behav*, 2022;21(6):1-11.
37. Gur E, Dremencov E, Lerer B, Newman ME. Functional effects of corticosterone on 5-HT1A and 5-HT1B receptor activity in rat brain: In vivo microdialysis studies. *Eur J Pharmacol*, 2001;411(1-2):115-22.
38. Tokarski K, Pitra P, Duszynska B, Hess G. Imipramine counteracts corticosterone-induced alterations in the effects of the activation of 5-HT7 receptors in rat hippocampus. *J Physiol Pharmacol*, 2009;60(2):83-8.
39. Zahorodna A, Tokarski K, Hess G. Imipramine treatment ameliorates corticosterone-induced alterations in the effects of 5-HT1A and 5-HT4 receptor activation in the CA1 area of rat hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006;16(5):383-90.

Arachidonoylcyclopropylamide (ACPA) reduces viability and induces endoplasmic reticulum stress in glioma cells

Araşidonilsiklopropilamid (ACPA) glioma hücrelerinin canlılığını azaltır ve endoplazma retikulumu stresini indükler

Elif KARAKOÇ¹ (ID), Merve AYAN TÜRELİ¹ (ID), Rumeysa Havvanur HANELÇİ¹ (ID), Ümran ERSOY² (ID), Sevil OSKAY HALAÇLI³ (ID), Pergin ATILLA¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: The endocannabinoid system (ECB) is present throughout the human body and has been extensively studied, particularly in the nervous system. Cannabinoid 1 (CB1) ligands and receptors are primarily found in the central nervous system and its cells. Neuroglioma is an aggressive and life-threatening cancer that accounts for approximately 50% of primary central nervous system (CNS) tumors. The treatment protocol for gliomas typically includes surgery, radiation therapy or chemotherapy. In this study, we evaluated the antiproliferative effects of Arachidonoylcyclopropylamide (ACPA), a CB1 receptor agonist, on H4 human neuroglioma cell line.

Methods: In this study, we investigated the antiproliferative, pro-apoptotic, antimigratory and organelle-stress-related effects of ACPA on H4 neuroglioma cells. xCELLigence cell impedance assay (n=6) was performed on untreated H4 cells exposed to ACPA at half the maximum inhibitory concentration (IC50) dose. Annexin V/PI labeling was performed by

ÖZET

Amaç: Endokannabinoid sistem (ECB) insan vücudunun tamamında mevcuttur ve özellikle sinir sisteminde kapsamlı olarak incelenmiştir. Kannabinoid 1 (CB1) ligandları ve reseptörleri öncelikle merkezi sinir sisteminde ve hücrelerinde bulunmaktadır. Nörogloma, primer merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin yaklaşık %50'sini oluşturan agresif ve yaşamı tehdit eden bir kanserdir. Gliomaların tedavi protokolü tipik olarak cerrahi, radyasyon tedavisi veya kemoterapiyi içerir. Bu çalışmada, bir CB1 reseptör agonisti olan Arachidonoylcyclopropylamide'in (ACPA) H4 insan nörogloma hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkileri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Bu çalışmada, ACPA'nın H4 nörogloma hücreleri üzerinde özellikle antiproliferatif, pro-apoptotik, antimigratuvar ve organel-stres ile ilgili etkileri araştırıldı. Maksimum inhibitör konsantrasyonun yarısı (IC50) dozunda ACPA'ya maruz kalan ve tedavi edilmeyen H4 hücreleri üzerinde xCELLigence hücre empedans deneyi (n=6) gerçekleştirildi. IC50 ACPA'ya maruz bırakılmış ve tedavi

¹Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara, Türkiye

²Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Kırşehir, Türkiye

³Hacettepe University, Division of Pediatric Immunology, Department of Basic Sciences of Pediatrics, Institute of Childs' Health, Ankara, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Elif KARAKOÇ

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : elifbilgic8@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted : 25.06.2025

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.75133

Karakoç E, Ayan Türel M, Hanelçi RH, Ersoy Ü, Oskay Halaçlı S, Atilla P. Arachidonoylcyclopropylamide (ACPA) reduces viability and induces endoplasmic reticulum stress in glioma cells. Turk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 419 - 426

flow cytometry on IC50 ACPA-exposed and untreated H4 cells. In addition, immunofluorescence labeling of anti-GRP78, anti-LC3B and anti-beta tubulin antibodies were analyzed to evaluate the effects on organelle-stress relationship (n=3).

Results: The IC50 dose (2.1×10^{-7} M) of ACPA on H4 cells was determined by xCELLigence cell impedance assay and this dose reduced the proliferation capacity of H4 neuroglioma cells in a dose-time dependent manner ($p < 0.05$). Flow cytometry analysis showed that cells treated with IC50 ACPA had a higher late apoptotic rate (n=3). Immunofluorescence analysis showed a significant increase in GRP78 and LC3B labeling. Furthermore, a significant decrease in beta tubulin immunolabeling was observed compared to the untreated group ($p < 0.05$).

Conclusion: ACPA induced apoptosis, suppressed proliferation and was able to induce endoplasmic reticulum stress and autophagy in neuroglioma cells. These findings highlight the potential of ACPA as a therapeutic agent for neuroglioma refractory to clinical treatment and warrant further functional validation.

Key Words: Endocannabinoid, neuroglioma, xCELLigence, apoptosis, autophagy

edilmemiş H4 hücreleri üzerinde akım sitometrisi ile Annexin V/PI işaretlemesi gerçekleştirildi. Ayrıca organel-stres ilişkisi üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi için anti-GRP78, anti-LC3B ve anti-beta tübülün antikörlerinin immüno Floresan işaretlemesi analiz edilmiştir (n=3).

Bulgular: ACPA'nın xCELLigence hücre empedans testi ile H4 hücreleri üzerindeki IC50 dozu (2.1×10^{-7} M) belirlenmiştir ve bu doz H4 nörogloma hücrelerinin proliferasyon kapasitesini doz-zamana bağımlı bir şekilde azaltmıştır ($p < 0,05$). Akım sitometrisi analizi IC50 ACPA ile tedavi edilen hücrelerin daha yüksek geç apoptotik orana sahip olduğunu göstermiştir (n=3). İmmüno Floresan analizi GRP78 ve LC3B işaretlenmesinde anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca, tedavi edilmeyen gruba kıyasla beta tübülün immün işaretlenmesinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p < 0,05$).

Sonuç: ACPA nörogloma hücrelerinde apoptozu indüklemiştir, proliferasyonu baskılamış ve endoplazma retikulumu stresini ve otofajiyi tetikleyebilmiştir. Bu bulgular, klinik tedaviye dirençli olan nörogloma için ACPA'nın terapötik bir ajan olarak potansiyelini vurgulamakta ve daha fazla fonksiyonel doğrulama gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endokannabinoid, nörogloma, xcelligence, apoptoz, otofaji

INTRODUCTION

Cannabinoids are compounds derived from the plant *Cannabis sativa*, consisting mainly of phytocannabinoids such as Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). These bioactive compounds affect the human body directly or indirectly and usually exert their effects through their ligands that interact with cannabinoid receptors (1).

Endocannabinoids are lipid-derived endogenous

cannabinoid compounds produced *de novo* in living organisms. They are distributed through various systems, including nervous, immune, gastrointestinal, respiratory, circulatory, and reproductive systems (1). Their main ligands, Anandamide (AEA) and 2-Arachidonyl glycerol (2-AG), interact with cannabinoid 1 (CB1) and cannabinoid 2 receptors (CB2), mediating numerous physiological processes (2). Furthermore, endocannabinoids exhibit anti-cancer properties, such as reducing cell proliferation, inhibiting migration and metastasis, thus showing

potential in personalized cancer therapies (3-5).

Glioma is the most common tumor of the central nervous system and causing approximately 80% of malignant brain tumors. The World Health Organization (WHO) classifies gliomas between Stage I (benign) and Stage IV (malignant), with glioblastoma multiforme (GBM) being the most aggressive form. GBM, the most common primary brain tumor in adults, has an incidence rate of 3.19 per 100,000, with a two-year survival rate of only 30%. Despite present treatment modalities include chemotherapy, immunotherapy, radiation therapy, and surgical excision, the prognosis is generally poor (6, 7).

In vitro studies on glioma cells have demonstrated that cell-targeting applications can induce cell death types such as apoptosis and autophagy (8). These cells express CB1 and CB2 receptors, and CB2 receptor expression is increased in high-stage glioma samples, while CB1 receptor expression shows differences in the direction of increase and decrease (6).

Studies to date have revealed that cannabinoid ligands have various biological effects on glioma cells. For example, CBD has been found to increase reactive oxygen species (ROS) through CB1, CB2, and TRPV2 receptors, activating caspase-8, caspase-9, and caspase-3. Furthermore, CBD triggers ER stress by calcium ion imbalance, induces mitophagy, autophagy, and ferroptosis in glioblastoma cells via the ERK pathway (9-14). Another cannabinoid ligand, THC inhibits the proliferation and invasion of glioma cells by activating CB1 and CB2 receptors (15).

A synergistic anti-glioma effect of CBD and THC has been demonstrated in a xenograft mouse model, showing anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-angiogenic properties in subcutaneous tumors derived from U-87MG cells (16). Also, Rupprecht and colleagues revealed that CBD + THC inhibits glioma cell energy metabolism by impairing mitochondrial electron transport chain (17).

Additionally, synthetic CB1 receptor agonist, arachidonylcyclopropylamide (ACPA), have been reported to have antiproliferative, pro-apoptotic,

and autophagic effects in various cancers, including pancreatic, breast, and endometrial adenocarcinomas (3, 18-20).

Considering all these promising findings, endocannabinoids have therapeutic potential for glioma treatment. Therefore, in our study, we explored the possible antiproliferative, pro-apoptotic, and autophagic activity of ACPA, a specific cannabinoid 1 receptor agonist, on H4 cells and its effects on endoplasmic reticulum (ER) stress.

MATERIAL and METHOD

This study was designed as a controlled *in vitro* study. We investigated the effects of ACPA on H4 cells, specifically its antiproliferative, pro-apoptotic, antimigratory, and organelle-stress related effects.

Cell culture

The neuroglioma cell line H4 (#HTB-148, ATCC, USA) was purchased. The cells were expanded in culture media containing Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (#30-2002, ATCC, USA), supplemented with 10% Fetal Bovine Serum (FBS) (#30-2020, ATCC, USA), 2% L-Glutamine (#03-020-1C, Sartorius, USA) and 1% Penicillin-streptomycin (#30-2300, ATCC, USA) at 37°C, under 5% CO₂ conditions.

xCELLigence cell-impedance based real-time proliferation analysis

Once H4 cells reached 70-80% confluence, the culture medium was removed, and the cells were rinsed with phosphate-buffered saline (PBS). Subsequently, the cells were incubated with Trypsin/EDTA solution (3T4049, Sigma Aldrich, Germany) for 5 minutes and centrifuged at 177 g force. A cell suspension with a density of 5,000 cells per well was seeded into 96-well "E-plates". The cell index was continuously monitored by recording impedance changes caused by cell attachment and growth on the gold electrode-coated bases of the E-plates.

After 24 hours, ACPA was applied at concentrations ranging from 10⁻⁶ to 10⁻¹² M and cells treated only

with culture medium was considered as the control group (n=6). Cellular indices were recorded every 15 minutes over a 96-hour period using the xCELLigence system (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA). The IC50 value for ACPA was calculated using Agilent software.

Flow cytometry

The IC50 dose of ACPA was administered to H4 cells for a period of 48 hours. Following this, the cells were washed and labeled with the FITC Annexin V/PI Apoptosis Detection Kit (640914, Biolegend, USA). Analysis was then conducted using a flow cytometer (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) to detect apoptotic cells. Finally, the data was analyzed using FlowJo software (Treestar, Inc., San Carlos, CA). The experimental setup was replicated three times for both the ACPA-exposed and non-exposed control groups (n=3).

Immunofluorescence labeling

H4 cells were seeded in chambered slides. The cells were exposed to IC50 ACPA and only culture media as control group. On the 48th hour, media was removed and the cells were rinsed with PBS and fixed using paraformaldehyde for 10 min at RT. Afterwards, triton-X was applied for permeabilization for 10 min. Blocking with skimmed milk 5% was followed by primary antibody incubation for 3 hours at RT. Anti-GRP78 (#ab212054, Abcam, UK), anti-LC3B (#E-AB-65372, Elabscience, USA) and anti-acetylated β -tubulin (#T8328, Sigma-Aldrich, USA) primary antibodies were applied on the cells. Secondary antibodies Alexa-488 and Alexa-596 (#ab150080, Abcam, UK; #ab150113, Abcam, UK) were applied and DAPI (#422801, Biolegend, USA) was used to impregnate the nuclei. The presence of specific immunolabeling was detected using a light microscope attached with a digital camera (Leica DM6B, Germany). The evaluation of immunolabeling was conducted using LASX software. At least three micrographs from non-overlapping regions of both positive and negative controls, and each sample's

corrected total cell fluorescence (CTCF) was counted (CTCF= Integrated Density - (Area of selected cell x Mean fluorescence of background readings) (21).

Statistical analysis

The RTCA software was used to determine the IC50 of ACPA. For immunofluorescence analysis, the corrected total cell fluorescence (CTCF) formula was applied to calculate measurements, while GraphPad Prism 8 was employed for statistical analysis. Data normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. For statistical comparisons, the Mann-Whitney U test was used for pairwise analyses, the Kruskal-Wallis test for multiple group comparisons, and the post hoc Dunn test for further evaluations. A total type-1 error rate of 5% was set as the threshold for statistical significance.

The study was approved by the Hacettepe University Health Sciences Research Ethical Committee (Date: 17.05.2024 and Number: SBA 24/481).

RESULTS

H4 cells were cultured under standard conditions, initially exhibiting a polygonal shape. Over time, these cells developed long fusiform extensions (Figure 1A, B).

Using the xCELLigence system, we observed that different doses of ACPA caused a dose- and time-dependent effect on cell growth. Lower doses of ACPA (10^{-12} M and 10^{-9} M) resulted in a slower proliferation capacity compared to the control group. The 10^{-6} M dose showed a response like the control, while the highest dose, 10^{-3} M, led to complete cell death (Figure 1C).

To determine the dose dependent specific efficacy, we calculated IC50 using ACEA software between 28th and 75th hours, as 2.1×10^{-7} M (Figure 1D).

The IC50 dose of ACPA increased the apoptotic ratio of H4 cells from 5.74% to 16%, with a notable rise in the late apoptotic cell population (Figure 1E).

Immunofluorescence analysis revealed that ACPA-treated H4 cells exhibited a significant increase in

the labeling of GRP78 and LC3B, markers associated with stress and autophagy pathways ($p < 0.05$). Conversely, there was a significant decrease in

acetylated β -tubulin immunolabeling compared to untreated controls ($p < 0.05$) (Figure 2A-I).

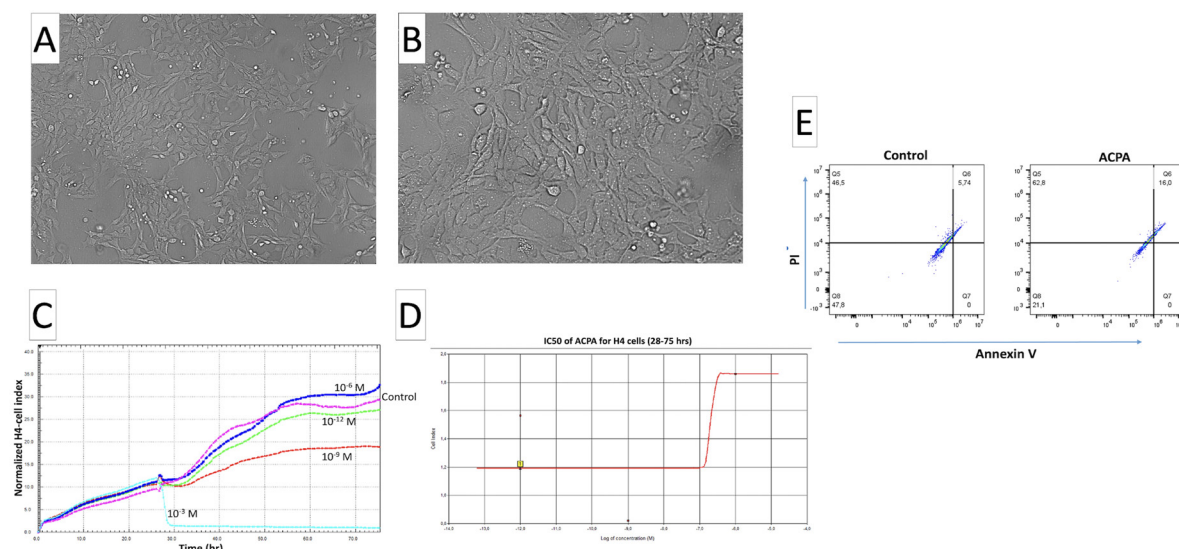


Figure 1. (A) H4 cells under phase-contrast microscope examination (10 $\times$) (B) H4 cells with extended long fusiform projections (20 $\times$) Images were captured using a Nikon Phase contrast microscope (Nikon Corporation, Tokyo, Japan) (C) 10^{-3} - 10^{-12} M doses of ACPA reduced H4 cells' proliferation; (D) the IC₅₀ dose of ACPA on H4 cells was determined between 28th and 78th hours as 2.1×10^{-7} M; (E) Annexin V/PI labeling showed that IC₅₀ ACPA-exposed cells displayed higher apoptotic ratios.

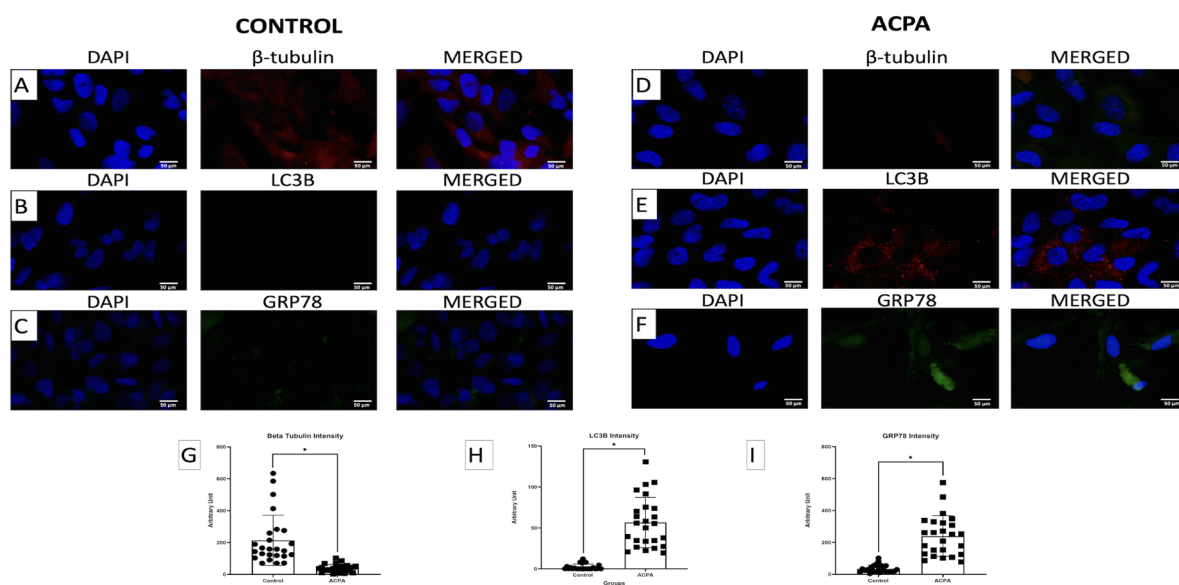


Figure 2. (A-I) ACPA increased LC3B and GRP78 immunolabeling while reducing β -tubulin compared to the control (100 $\times$). Images were captured using a Leica DM6B microscope (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) and analyzed with LAS X software. Nuclei were counterstained with DAPI (blue); β -tubulin and LC3B appear in red, and GRP78 in green.

DISCUSSION

Our study demonstrates that ACPA exerts potent antiproliferative and pro-apoptotic effects on H4 neuroglioma cells in a dose- and time-dependent manner. Using real-time impedance-based monitoring, we identified that IC₅₀ of ACPA (2.1×10^{-7} M) not only inhibits the proliferation of H4 neuroglioma cells but also promotes apoptosis in a dose- and time-dependent manner. The xCELLigence analysis confirmed the suppressive effect of ACPA on cell viability, while flow cytometry revealed a notable increase in the late apoptotic cell population.

Similar findings have been reported with cannabinoid agonists in various cancer models (22, 23). For instance, cannabidiol (CBD) was shown to induce ER stress and apoptosis in ovarian cancer cell line through CB1 receptor activation (22). Additionally, CBD reduced proliferation and migration while inducing apoptosis and ER stress in colorectal cancer cells (23), aligning with our results showing that ACPA exerts similar effects on H4 glioma cells.

Increased GRP78 expression, an indicator of ER stress, a well-documented response to cellular damage and has been linked to apoptosis in various cancer models (24). Our findings aligned with Fu et al.'s study who reported increased GRP78 levels via western blotting following cannabinoid treatment in ovarian cancer model (22).

The increased labeling of LC3B suggests activation

of autophagy, a process often associated with cell survival under stress but also with cell death when stress is prolonged (25). Previously, research has demonstrated that CB1 receptor agonists, including CBD and ACEA, induce autophagy via LC3 signaling in SH-SY5Y neuroblastoma cells (26). These findings align with previous studies linking ER stress and autophagy to cell death pathways in glioma cells (27).

In addition to ER stress and autophagy, we observed a reduction in β -tubulin immunolabeling, suggesting cytoskeletal disruption. Cytoskeletal integrity is crucial for cancer cell migration and invasion, and its disruption may impair glioma progression. Previous studies identified β -tubulin as a prognostic factor in glioma, while high levels of acetylated alpha tubulin was associated of post translational modification and mostly abundant in cytoplasmic extensions (28). β -tubulin plays a key role in cytoskeletal dynamics and is critical for glioma cell function (29). In a study it is reported that Tubulin beta 2B class IIb (TUBB2B) inhibition decreased migration and proliferation of glioma cells (30). This suggests ACPA destabilizes microtubules in glioma cell line but also induce apoptosis and ER stress response.

Overall, our results indicate that ACPA, destabilizes microtubules, and activates apoptotic and autophagic pathways in H4 cells (Figure 3). This dual effect highlights ACPA's potential to suppress neuroglioma progression by impairing proliferation and migration while promoting cell death.

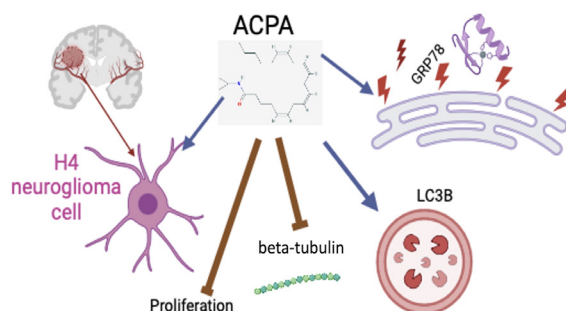


Figure 3. ACPA reduces H4 neuroglioma cell proliferation and induces apoptosis via ER stress, autophagy, and cytoskeletal disruption. The image was created in BioRender.

In conclusion, our study demonstrates that ACPA significantly reduces the proliferation capacity of H4 neuroglioma cells and induces apoptosis through mechanisms involving ER stress, autophagy, and cytoskeletal disruption. These findings suggest that ACPA has potential as a therapeutic agent

for neuroglioma and could serve as a valuable tool for studying cell death and stress-related pathways. However, further functional assays and in vivo studies are necessary to confirm these results and explore the translational relevance of ACPA in neuroglioma treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

* The study was presented in poster format at the annual meeting of the International Cell Death Society, held in Ghent, Belgium, from 24th to 26th May 2024. The meeting was entitled “Cell Death: Mechanisms, Immunity and Clinical Applications”. The study was partially supported by Scientific Research Project Council of Hacettepe University (#THD-2023-2042)

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Hacettepe University Health Sciences Research Ethical Committee (Date: 17.05.2024 and Number: SBA 24/481).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Duncan RS, Riordan SM, Gernon MC, Koulen P. Cannabinoids and endocannabinoids as therapeutics for nervous system disorders: preclinical models and clinical studies. *Neu Regen Res*, 2024;19(4):788-99.
2. Martinez Ramirez CE, Ruiz-Pérez G, Stollenwerk TM, Behlke C, Doherty A, Hillard CJ. Endocannabinoid signaling in the central nervous system. *Glia*, 2022;71(1):5-35.
3. Bilgic E, Guzel E, Kose S, Aydin MC, Karaismailoglu E, Akar I, et al. Endocannabinoids modulate apoptosis in endometriosis and adenomyosis. *Acta Histochemica*, 2017;119(5):523-32.
4. Wang F, Multhoff G. Repurposing cannabidiol as a potential drug candidate for anti-tumor therapies. *Biomolecules*, 2021;11(4).
5. Nalli Y, Bashir Mir K, Amin T, Gannedi V, Jameel E, Goswami A, et al. Divergent synthesis of fractionated *Cannabis sativa* extract led to multiple cannabinoids C-8-O-glycosides with anti-proliferative/anti-metastatic properties. *Bioorganic Chem*, 2024;143.
6. Tang Y, Wang M, Yu J, Lv G, Wang Y, Yu B. The antitumor action of endocannabinoids in the tumor microenvironment of glioblastoma. *Front Pharm*, 2024;15.
7. Weller M, Wen PY, Chang SM, Dirven L, Lim M, Monje M, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Prim*, 2024;10(1).
8. Ersöz M. Turkish coffee suppresses the progression of C6 glioma cells via the activation of apoptosis. *Sigma J Engineer Nat Sci*, 2024:549-54.

9. Feng S, Pan Y, Lu P, Li N, Zhu W, Hao Z. From bench to bedside: the application of cannabidiol in glioma. *J Trans Med*, 2024;22(1).
10. Wu X, Han L, Zhang X, Li L, Jiang C, Qiu Y, et al. Alteration of endocannabinoid system in human gliomas. *J Neurochem*, 2012;120(5):842-9.
11. Gross C, Ramirez DA, McGrath S, Gustafson DL. Cannabidiol induces apoptosis and perturbs mitochondrial function in human and canine glioma cells. *Front Pharmacol*, 2021;12:725136.
12. Huang T, Xu T, Wang Y, Zhou Y, Yu D, Wang Z, et al. Cannabidiol inhibits human glioma by induction of lethal mitophagy through activating TRPV4. *Autophagy*, 2021;17(11):3592-606.
13. Markouli M, Strepkos D, Papavassiliou AG, Piperi C. Targeting of endoplasmic reticulum (ER) stress in gliomas. *Pharmacol Res*, 2020;157:104823.
14. Kim NY, Shivanne Gowda SG, Lee S-G, Sethi G, Ahn KS. Cannabidiol induces ERK activation and ROS production to promote autophagy and ferroptosis in glioblastoma cells. *Chem Bio Interact*, 2024;394.
15. Marcu JP, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ, Horowitz MP, Lee J, et al. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Mol Cancer Ther*, 2010;9(1):180-9.
16. Hernan Perez de la Ossa D, Lorente M, Gil-Alegre ME, Torres S, Garcia-Taboada E, Aberturas Mdel R, et al. Local delivery of cannabinoid-loaded microparticles inhibits tumor growth in a murine xenograft model of glioblastoma multiforme. *PLoS One*, 2013;8(1):e54795.
17. Rupprecht A, Theisen U, Wendt F, Frank M, Hinz B. The combination of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol suppresses mitochondrial respiration of human glioblastoma cells via downregulation of specific respiratory chain proteins. *Cancers*, 2022;14(13).
18. Dando I, Donadelli M, Costanzo C, Dalla Pozza E, D'Alessandro A, Zolla L, et al. Cannabinoids inhibit energetic metabolism and induce AMPK-dependent autophagy in pancreatic cancer cells. *Cell Death Dis*, 2013;4(6):e664-e.
19. Turgut NH, Armagan G, Kasapligil G, Erdogan MA. Anti-cancer effects of selective cannabinoid agonists in pancreatic and breast cancer cells. *Bratislava Med J*, 2022;123(11):813-21.
20. Falasca V, Falasca M. Targeting the endocannabinoidome in pancreatic cancer. *Biomolecules*, 2022;12(2).
21. Karakoç E. N-acetyl cysteine decreases migratory capacity and increases endoplasmic reticulum stress in endometriotic cells with time and dose-dependent use. *Turk Hij Den Biol Derg*, 2023;80(4):445-54.
22. Fu X, Yu Z, Fang F, Zhou W, Bai Y, Jiang Z, et al. Cannabidiol attenuates lipid metabolism and induces CB1 receptor-mediated ER stress associated apoptosis in ovarian cancer cells. *Sci Rep*, 2025;15(1):4307.
23. Moniruzzaman M, Wong KY, Janjua TI, Martin JH, Begun J, Popat A. Cannabidiol targets colorectal cancer cells via cannabinoid receptor 2, independent of common mutations. *ACS Pharm Trans Sci*, 2025;8(2):543-56.
24. Zhang WL, Shi YD, Oyang L, Cui SW, Li SZ, Li JY, et al. Endoplasmic reticulum stress-a key guardian in cancer. *Cell Death Discov*, 2024;10(1).
25. Nieto-Torres JL, Zaretski S, Liu T, Adams PD, Hansen M. Post-translational modifications of ATG8 proteins - an emerging mechanism of autophagy control. *J Cell Sci*, 2023;136(16).
26. Erustes AG, Abílio VC, Bincoletto C, Piacentini M, Pereira GJS, Smaili SS. Cannabidiol induces autophagy via CB1 receptor and reduces α -synuclein cytosolic levels. *Brain Research*, 2025;1850.
27. Zielke S, Kardo S, Zein L, Mari M, Covarrubias-Pinto A, Kinzler MN, et al. ATF4 links ER stress with reticulophagy in glioblastoma cells. *Autophagy*, 2020;17(9):2432-48.
28. Gadau SD. Morphological and quantitative analysis on α -tubulin modifications in glioblastoma cells. *Neurosci Lett*, 2018;687:111-8.
29. Wen JQ, Wang QK, Zhang WY, Wang WZ. TUBA1A licenses APC/C-mediated mitotic progression to drive glioblastoma growth by inhibiting PLK3. *Febs Lett*, 2023;597(24):3072-86.
30. Li J, Zhou Z, Zhang J, Wang M, Luan X, Zhao M, et al. TUBB2B regulates epithelial-mesenchymal transition via interaction with Vimentin to promote glioma migration and invasion. *Cancer Cell Int*, 2024;24(1):423.

Türkiye’de yılan ısırması ve akrep sokma vakalarının karşılaştırmalı tanımlayıcı epidemiyolojik değerlendirilmesi

Descriptive epidemiological evaluation of snake bite and scorpion sting cases in Türkiye

Mestan EMEK¹ (ID), Yasemin NUMANOĞLU ÇEVİK² (ID), Ayşe ÇETİN¹ (ID), Fırat KÖSE³ (ID), Çağrı Emin ŞAHİN⁴ (ID), Tarkan Mustafa YAMANOĞLU⁵ (ID), Emsal ÇETİN¹ (ID), Edibe Nurzen NAMLI BOZKURT⁶ (ID), Mehmet Ali KANAT² (ID)

ÖZET

Amaç: Yılan ısırıkları ve akrep sokmalarına bağlı zehirlenmeler önemli halk sağlığı sorunlarındandır. Bu konuda mevcut durumun saptanması gelecekteki planlamalar açısından oldukça önemlidir. Bu araştırmanın amacı, Türkiye’de 2015-2021 yıllarında meydana gelen yılan ısırıkları ve akrep sokmaları ile kullanılan antivenom miktarının illere göre tanımlayıcı epidemiyolojik değerlendirmesini yapmaktır.

Yöntem: Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlükleri Halk Sağlığı Başkanlıklarından 2015-2020 yıllarına ait yılan ısırıkları ve akrep sokması verileri istenmiş ve 75 ilden yanıt alınmış, istenen standartta olan 38 ile ait veri değerlendirilmiştir. 2016-2021 yıllarına ait antivenom kullanım verileri Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı (AÖHDB) Lojistik Biriminden elde edilmiştir. İllere ait kullanım sıklıkları, Türkiye İstatistik Kurumu Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (TÜİK ADNKS nüfusları) kullanılarak hesaplanmıştır. İllerin antivenom kullanım sayıları ve sıklıkları haritalama programı ile

ABSTRACT

Objective: Poisoning due to snake bites and scorpion stings is important public health problem. Determining the current situation in this regard is very important for future planning. The aim of this study is to make descriptive epidemiological assessment of snake bites and scorpion stings and the amount of antivenom used in Turkey between 2015-2021 by province.

Methods: The data on snake bites and scorpion stings for the years 2015-2020 were requested from the Provincial Health Directorates of the Ministry of Health, Public Health Presidencies, responses were received from 75 provinces, data from 38 provinces that met the required standards were evaluated. Antivenom use data for the years 2016-2021 were obtained from the Ministry of Health, General Directorate of Public Health, Department of Vaccine Preventable Diseases, Logistics Unit. The frequency of use for the provinces was calculated using the Turkish Statistical Institute Address-Based Population Registration System (TSI ABPRS) populations. Number and frequency of antivenom use

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD., Antalya, Türkiye

²T.C. Sağlık Bakanlığı, HSGM, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ankara, Türkiye

³T.C. Sağlık Bakanlığı, Diyarbakır İl Sağlık Müdürlüğü, Dicle İlçe Sağlık Müdürlüğü, Diyarbakır, Türkiye

⁴T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlığın Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

⁵T.C. Sağlık Bakanlığı, HSGM, Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı, Ankara, Türkiye

⁶T.C. Sağlık Bakanlığı, HSGM, Tüberküloz Daire Başkanlığı, Ankara, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Mestan EMEK

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD., Antalya - Türkiye

E-posta / E-mail : mestanemek@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 14.10.2024

Kabul Tarihi / Accepted : 22.06.2025

görselleştirilmiştir.

Bulgular: Türkiye’de 38 ilden toplanan verilere göre 2015-2020 yılları arasında 2.486 yılan ısırığı, 30.769 akrep sokması meydana gelmiştir. Değerlendirilen 38 il arasında yılan ısırık sayısı en çok olan iller sırasıyla Adana, Mersin ve Hatay iken, akrep sokma sayısında ise ilk üç sıra Adana, Malatya ve Mersin’e aittir. Isırık hızları en yüksek üç il sırasıyla Iğdır, Elazığ, Sinop ve akrep sokması için Iğdır, Van, Niğde’dir. Yılan ısırık vakalarının %22,7’si 2019 yılında, akrep sokma vakalarının %20,3’ü 2019 yılında gerçekleşmiştir. Yılan ısırıklarında antivenom uygulanma %79,0, akrep sokmalarında serum uygulanma %49,2 olarak bulunmuştur. Yılan ve akrep antivenom kullanım sayısının en fazla olduğu iller Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgelerinde yer almaktadır. Yılan ve akrep antivenom kullanımının %50’den fazlası yaz mevsiminde gerçekleşmiştir. Antivenom kullanım hızları en yüksek üç il sırasıyla yılan için Kilis, Muğla, Diyarbakır ve akrep için Kırıkkale, Aydın, Çankırı’dır. Akrep sokması ve serum kullanım sayısının en fazla Ağustos ayında, yılan ısırıklarında ise Temmuz ayında olduğu görülmektedir. Özellikle illerden toplanan ısırık verileri başta olmak üzere veri eksiklikleri ve standart olmayan veri girişleri göze çarpmaktadır.

Sonuç: Yılan ısırık ve akrep sokma vakaları Güneydoğu, Akdeniz ve Ege Bölgelerinde özellikle de yaz aylarında yoğunlaşmaktadır. Tüm yılan ısırıkları ve akrep sokmalarının yakın takibi ve düzenli değerlendirmeler yapmak için vakaların tanımlayıcı özellikleri yanı sıra antivenom, antiserum uygulanması, maruziyetin olduğu yer bilgilerini de içeren, bir vaka kayıt sistemi geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akrep sokmaları, antivenomlar, yılan ısırıkları

in the provinces were visualized with the mapping program.

Results: According to data collected from 38 provinces in Turkey, 2,486 snake bites and 30,769 scorpion stings occurred between 2015 and 2020. Among the 38 provinces evaluated, the provinces with the highest number of snake bites were Adana, Mersin and Hatay, respectively, while the top three in scorpion bites were Adana, Malatya and Mersin. The three provinces with the highest bite rates were Iğdır, Elazığ, Sinop and for scorpion bites, Iğdır, Van, Niğde, respectively. 22.7% of snake bite cases occurred in 2019, 20.3% of scorpion sting cases occurred in 2019. Antivenom application was found to be 79.0% for snake bites and 49.2% for scorpion bites. The provinces with the highest number of snake, scorpion antivenom use are located in the Southeastern Anatolia and Mediterranean regions. More than 50% of snake and scorpion antivenom use occurred in summer season. The three provinces with the highest antivenom use rates are Kilis, Muğla, Diyarbakır for snakes and Kırıkkale, Aydın, Çankırı for scorpions, respectively. Highest number of scorpion stings, serum use is seen in August, in snake bites in July. Data deficiencies, non-standard data entries are striking, especially in bite data collected from provinces.

Conclusion: Snake bites, scorpion sting cases are concentrated in the Southeast, Mediterranean, Aegean Regions, especially during summer months. In order to closely monitor and regularly evaluate all snake bites, scorpion stings, case registration system should be developed that includes descriptive characteristics of the cases as well as information on the application of antivenom, antiserum, and the location of exposure.

Key Words: Scorpion stings, antivenoms, snake bites

GİRİŞ

Yılan ısırığına bağlı zehirlenmeler tüm dünyada görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Yılan ısırığına bağlı zehirlenmeler her yıl dünyada en az

1.8-2.7 milyon kişide görülmektedir. Yılda toplam 81.410-137.880 arasında ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (2). Dünyada yılan ısırmasına bağlı mortalite ve morbiditenin en yüksek olduğu bölgeler: Güney Asya, Güney Doğu Asya ve Sahra-altı

Afrika'dır (3). Yılan ısırma vakaları genellikle çiftçiler, askerler ve inşaat işçileri gibi kırsal alanlarda çalışan kişilerde görülmektedir (4,5). Ülkemizde yılan ısırma vakalarına sıcaklığın arttığı Mayıs-Ekim ayları arasında sık rastlanmaktadır (1).

Yılan ısırığına bağlı zehirlenmelerin dünya çapındaki halk sağlığı etkisini azaltmanın önündeki en büyük engel, uzun yıllar boyunca bu sorunun küresel halk sağlığı gündeminde hak ettiği kadar yer almaması olmuştur. DSÖ'nün Haziran 2017'de ihmal edilen tropikal hastalıklar listesi A kategorisine yılan ısırığı zehirlenmesini dahil etme kararı ile bu patolojiyle küresel ölçekte mücadele edilmesine yönelik önemli bir adım atılmıştır (2). Dünyada yaşayan 2.500 yılan türünün yaklaşık üçte biri zehirlidir ve bunlardan sadece 200 kadarının zehri insan için tehlikelidir. Diğerleri ise insanı etkileyecek kadar güçlü zehre sahip olmadığı ya da zehir dişlerinin uygun olmaması nedeniyle insan derisini delemeyi için zehirli olarak kabul edilmemektedir (6). Türkiye'de yaklaşık 41 yılan türü bulunmakta olup ve bu yılan türlerinden 28'i zehirsiz, 13'ü zehirlidir. Bunların 10'u Viperidae (engerekgiller) ailesindendir (3). Türkiye'de meydana geleni yılan ısırığı vakalarının çoğundan Viperidae ailesi sorumludur (1). Yılan ısırmasına bağlı zehirlenmede öncelikli tedavi sistemik antivenom uygulanmasıdır (1).

Bu zehirlenme vakaları hızlı tedavi gerektiren acil bir durum olup antivenom üretimindeki gelişmeler sayesinde fatalite hızı azalmıştır. Yılan ısırıklarına bağlı zehirlenmelere erken dönemde müdahale edilerek morbidite ve mortalite azaltılabilmektedir. Yılan antivenomu yanında uygun genel destekleyici tedavi ve lokal doku bakımı da oldukça önemlidir (7). Yılan ısırmasından sonra antivenom tedavisi gerekliliği konusunda fikir birliği olsa da gerekli antivenom miktarı ve uygulama süresi konusunda üzerinde uzlaşılmış standart bir protokol yoktur. Ayrıca antivenoma bağlı gelişen anafilaksi profilaksisi ve yapılması gereken ek tedaviler ile ilgili bir fikir birliği de bulunmamaktadır (1). Amerika ve Asya'da yayınlanmış çalışmalarda yılan antivenom başlangıç dozu 5-10 flakon olarak

belirlenirken, Avrupa'da ve Türkiye'de başlangıç dozunun 2 flakon olması ve gerekli olduğu durumlarda dozun artırılması önerilmektedir (6). Farklı coğrafi bölgelerde yaşayan yılanların türlerine göre zehir kapasitelerinin değişmesinin yanı sıra, uygulanan yılan antivenomunun etkinliğine göre farklı doz uygulamalarının olması beklenen bir durumdur. Türkiye'de bir hastaya verilen ortalama antivenom miktarı 1,2 - 5,92 flakon arasında değişmektedir (1).

Bu araştırma kapsamında değerlendirilen ikinci halk sağlığı sorunu akrep sokmalarıdır. Akrepler kutup bölgeleri ve bazı adalar dışında dünyanın her yerinde yaygın olarak yaşayan canlılardır (8). Eşsiz bir savunma aracı olarak kullanıldığında bazen felç edici ve ölümcül etkilere sahip olan akrep venomları, su, çeşitli tuzlar ve düşük molekül ağırlıklı peptit ve proteinler bulunduran biyolojik bir salgıdır (9). Akrepler Antartika ve Yeni Zelanda hariç, dünyadaki tüm tropikal, subtropikal ve kısmen ılıman sıcak kara kütlelerinde yaşarlar. Genellikle nemli ve sıcak bölgelerde yaşamayı seven akreplerin dünya çapında 21 familya ve 195 cinsten oluşan yaklaşık 2.512 türü mevcuttur ve 50 alt türün zehri insanlar için tehlikelidir (10). Dünya genelinde yılda yaklaşık 1.2 ila 1.5 milyon akrep sokması meydana gelmekte ve bunların 2.600'ü ölümlle sonuçlanmaktadır. Akrep zehirlenmesi önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Akrep zehirlenmesinin klinik görünümü toksinlerin dozuna, kişinin yaşına, sokma mevsimine ve özellikle de maruziyet ile tıbbi yardım alma arasındaki süreye bağlıdır (11,12).

Türkiye, iklim özellikleri nedeniyle akreplerin yaşamasına elverişli bir ülkedir ve 13 alt türün bulunduğu tahmin edilmektedir. Özellikle Doğu, Güneydoğu ve Akdeniz bölgesi gibi sıcak iklimi olan bölgelerde sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha çok sandalet, terlik vs. giyilen veya çıplak ayakla dolaşılacak (özellikle çocuklar) kırsal alanlarda, bunun yanı sıra ayakkabıların kontrol edilmeden giyilmesi, evde ve doğada çıplak elle akrep aranması, taşların kontrolsüzce kaldırılması, uyku sırasında akrepleri uzaklaştırmak için ellerin istemsizce hareket

ettirilmesi gibi durumlarda akrep sokmaları meydana gelmektedir (10,11). T.C.S.B. Türkiye Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM), 2015-2018 yıllarında toplam 11.191 hayvan maruziyeti vakasına danışmanlık yapmıştır. Bunlardan 5.492 vakanın (%49,07) akrep zehirlenme vakası olduğu bildirilmiştir. UZEM raporuna göre akrep zehirlenme vakalarının tüm Türkiye'de yaygın olarak gerçekleşmesinin yanı sıra en fazla görüldüğü bölgeler; 2017 yılında İç Anadolu, 2018 yılında Doğu Anadolu Bölgesidir. Akrep zehirlenmelerinin tüm zehirlenme vakaları içindeki payı 2017 yılında %0,63 2018 yılında %0,67'dir (13).

Bu araştırmanın amacı, Türkiye genelinde illere göre 2015-2020 yılları arasında görülen yılan ısırıkları ve akrep sokmalarının tanımlayıcı epidemiyolojik değerlendirmesini yapmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı tipte olan araştırmada iki veri kaynağı kullanılmıştır. İncelenen veri kaynaklarından ilki tüm İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Başkanlıklarından toplanan 2015-2020 yıllarına ait yılan ısırıkları ve akrep sokması verileridir. Isırığın gerçekleştiği il, vakaların başvuru tarihleri, yaşı, cinsiyeti, antivenom uygulanıp uygulanmadığı, antivenom uygulanmasına kadar geçen süre, uygulanan antivenom miktarı ve prognoz değişkenleri incelenmiştir. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı illere resmi yazı göndererek İl Sağlık Müdürlüklerinden sağlık kurumlarının 2015-2020 yıllarına ait kayıtlarda yer alan yılan ısırması ve akrep sokması verilerini toplamıştır. Veri göndermeyen, veriyi eksik gönderen ve verisi istenen formata uymayan illerden tekrar resmi yazı ile veri istenmiştir. Toplam 75 ilden (%92,6) veri gelmiş altı ilden veri alınamamıştır. Yılan ısırığı ve akrep sokmaları için bu illerden analiz için uygun verisi uygun olan 38 il analize dahil edilmiştir.

Araştırmada kullanılan ikinci veri kaynağı ise 2016-2021 yıllarına ait Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar

Daire Başkanlığı (AÖHDB) Lojistik Biriminden alınan antivenom kullanım verileridir. AÖHDB Lojistik Birimi, üretilen yılan ve akrep antivenomlarının sahadaki uygulamalarını ve lojistiğini Aşı Takip Sistemi (ATS) üzerinden takibini ve tüm organizasyonunu yönetmektedir. Aşı Takip Sisteminde (ATS) yer alan antivenomun kullanıldığı il, tarih ve kullanılan doz sayısı bilgileri kullanılmıştır.

İl Sağlık Müdürlüklerinden toplanan veriler, yılan ısırığı ve akrep sokması vakalarına ait verilerdir. Bu verilerdeki ısırıklar sonrasında antivenom kullanılmış ya da kullanılmamış olabilir. Bu nedenle, il verileri ısırık gerçekleşmiş fakat antivenom kullanılmamış vaka bilgilerini de kapsamaktadır. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı Lojistik Biriminden alınan veriler ise yılan ısırığı ve akrep sokması sonrası antivenom kullanılan vakalara aittir. Bu veriler, ısırık sonrasında antivenom kullanılmamış vaka bilgilerini içermemektedir. İllerden toplanan veriler 2015-2020 yıllarını ve Lojistik Biriminden alınan veriler ise 2016-2021 yıllarına ait vaka bilgileri yer almaktadır. Dolayısıyla her iki veri setinde beş yılı aynı zaman dilimine, bir yılı ise farklı zaman dilimine ait olmak üzere altı yıllık vaka bilgileri bulunmaktadır.

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. İller arası insidanslarını hesaplamak için ilgili yıldaki TÜİK Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) nüfusları kullanılmıştır. Veriler IBM SPSS 23.0 ile analiz edilmiştir.

HSGM - AÖHDB Lojistik Birimi verilerine göre illerin antivenom kullanım sayıları ve sıklıklarının görselleştirilmesi paintmaps.com haritalama programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Türkiye genelinde 2015-2020 yılları arasında 38 ilden toplanan verilere göre 2.486 yılan ısırığı, 30.769

akrep sokması meydana gelmiştir. Yılan ısırık sayısı en çok olan iller sırasıyla Adana, Mersin ve Hatay'dır.

Akrep sokma sayısında ise ilk üç sıra Adana, Malatya ve Mersin'e aittir (Tablo 1).

Tablo 1. İl sağlık müdürlüklerinden toplanan yılan ısırıkları ve akrep sokmaları verilerinin illere göre dağılımı

Sıra	İllerden Toplanan Veri					
	Yılan Isırığı			Akrep Sokması		
	İl	Sayı	%	İl	Sayı	%
1	Adana	273	11,0	Adana	6.026	19,5
2	Mersin	234	9,4	Malatya	5.176	17,0
3	Hatay	231	9,3	Mersin	2.082	6,8
4	İzmir	182	7,3	Şanlıurfa	1.894	6,1
5	Şanlıurfa	177	7,1	Kayseri	1.777	6,0
6	Gaziantep	176	7,1	Gaziantep	1.763	5,8
7	Elazığ	174	7,0	İğdır	1.734	5,6
8	Balıkesir	108	4,3	Niğde	1.457	4,7
9	Manisa	86	3,5	Denizli	1.310	4,2
10	İğdır	84	3,4	Manisa	1.040	3,3
11	Aksaray	82	3,3	Hatay	1.013	3,3
12	Samsun	69	2,8	İzmir	809	2,7
13	Malatya	68	2,7	Çankırı	646	2,1
14	Sinop	61	2,5	Balıkesir	563	1,8
15	Ordu	44	1,8	Yozgat	479	1,5
16	Kars	39	1,6	Sinop	406	1,3
17	Denizli	38	1,5	Çorum	338	1,1
18	Erzincan	38	1,5	Nevşehir	333	1,1
19	Bingöl	36	1,4	Samsun	266	0,9
20	Kocaeli	36	1,4	Tokat	200	0,6
21	Ağrı	35	1,4	Kocaeli	160	0,5
22	Erzurum	27	1,1	Elazığ	149	0,5
23	Niğde	24	1,0	Kars	147	0,5
24	Karaman	23	0,9	Erzincan	137	0,4
25	Yalova	22	0,9	Bingöl	134	0,4
26	Çanakkale	18	0,7	Yalova	112	0,4
27	Afyon	14	0,6	Erzurum	107	0,4
28	Sakarya	14	0,6	Afyon	105	0,3
29	Çankırı	12	0,5	Karaman	88	0,3
30	Kayseri	12	0,5	Aksaray	74	0,2
31	Eskişehir	11	0,4	Eskişehir	70	0,2
32	Çorum	10	0,4	Bilecik	50	0,2
33	Tekirdağ	9	0,4	Ağrı	41	0,1
34	Bilecik	7	0,3	Sakarya	30	0,1
35	Tokat	6	0,2	Çanakkale	24	0,1
36	Yozgat	3	0,1	Ordu	21	0,1
37	Karabük	2	0,1	Tekirdağ	5	0,0
38	Nevşehir	1	0,0	Karabük	3	0,0
Toplam		2.486	100,0	Toplam	30.769	100,0

Not: İller yılan ve akrep için ayrı ayrı çoktan aza doğru sıralanmıştır.

2016-2021 yılları arasında, yılan ısırığı için Bayburt ve Bartın, akrep sokması için Bayburt ve Ardahan illerine ait antivenom kullanım kaydına rastlanmamıştır. Kullanım sayısına göre sıralandığında en çok yılan antivenomu kullanımında Diyarbakır, Adana, Hatay, en çok akrep serumu kullanımında ise Aydın, Şanlıurfa ve Muğla ilk üç sırada yer almıştır.

İllerden toplanan verilere göre yılan ısırık vakalarının 1.419 (%61,6) erkek ve 394 (%16,3) 31-40 yaş grubundadır. Yaş ortalaması $38,6 \pm 20,0$ 'dır. Vakaların %22,7'si 2019 yılında ve %54,1'i yaz

mevsiminde gerçekleşmiştir (Tablo 2). Yılan ısırıklarında antivenom uygulanma yüzdesi %79,0 olarak bulunmuştur. Antivenom uygulananların %38,5'inde uygulama için geçen süre 61 dakika ile 24 saat arasında iken %15,3'ünün zaman birimi (dakika, saat, gün vb.) bulunmadığı için gruplandırılmamıştır. Antivenom uygulananlarda doz sayısı doz, flakon, ampul ve IU gibi farklı kategorilerde belirtilerek kaydedildiği tespit edilmiştir ve %41,9'u 1 doz ve altındadır (Tablo 3).

İllerden toplanan verilere göre akrep sokması

Tablo 2. HSGM-AÖHDB Lojistik birimi ve il sağlık müdürlüklerinden toplanan yılan ısırığı ve akrep sokması verilerinin cinsiyet, yaş grubu, yıllara ve mevsimlere göre dağılımı

Değişken	İllerden Toplanan Veri				Değişken	Lojistik Birimi Veri			
	Yılan Isırığı		Akrep sokması			Yılan Antivenomu		Akrep Antivenomu	
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet	(n=2.303)		(n=29.780)						
Kadın	884	38,4	15.232	51,1					
Erkek	1.419	61,6	14.548	48,9					
Yaş Grubu	(n=2.421)		(n=30.338)						
0-10	182	7,5	3.211	10,4					
11-20	373	15,4	4.616	15,0					
21-30	361	14,9	4.152	13,5					
31-40	394	16,3	4.402	14,3					
41-50	380	15,7	4.301	14,0					
51-60	337	13,9	4.156	13,5					
61-70	242	10,0	3.066	10,0					
71-80	118	4,9	1.728	5,6					
81+	34	1,4	706	2,3					
Yıl	(n=2.469)		(n=30.718)					Yıl	
2015	212	8,6	3.509	11,4	-	-	-	-	-
2016	300	12,2	4.757	15,5	2016	545	10,9	5.410	16,1
2017	418	16,9	5.178	16,9	2017	954	19,1	7.132	21,2
2018	456	18,5	6.035	19,6	2018	965	19,3	6.493	19,3
2019	560	22,7	6.235	20,3	2019	1.025	20,5	6.866	20,4
2020	523	21,2	5.004	16,3	2020	798	15,9	4.299	12,8
-	-	-	-	-	2021	719	14,4	3.464	10,3
Mevsim	(n=2.449)		(n=30.676)		Mevsim	(n=5006)		(n=33664)	
Kış	30	1,2	509	1,7	Kış	66	1,3	824	2,4
İlkbahar	576	23,5	5.212	17,0	İlkbahar	1.100	22,0	5.779	17,2
Yaz	1.324	54,1	18.167	59,2	Yaz	2.600	51,9	18.536	55,1
Sonbahar	519	21,2	6.788	22,1	Sonbahar	1.240	24,8	8.525	25,3

vakaları incelendiğinde, %51,1'i kadın, %15,0'i 11-20 yaş grubundadır. Yaş ortalaması $38,5 \pm 21,7$, ortanca ise 38 (0-104)'tür. Vakaların %20,3'ü 2019 yılında ve %59,2'si yaz mevsiminde gerçekleşmiştir (Tablo 2). Serum uygulanma %49,2 bulunmuştur. Serum uygulananların %28,3'ünde uygulama süresi ilk yarım saat içinde gerçekleşirken %28,6'sında gruplandırma yapılamamıştır. Uygulanan doz sayısı yine farklı kategorilerdeki birimlerle belirtilerek kaydedilmiştir ve serum uygulananların %37,4'ü 1 doz ve altındadır

(Tablo 3).

Yılan antivenom kullanımının %20,5'i 2019 yılında iken akrep serum kullanımının %21,2'si 2017 yılındadır. Yılan antivenom kullanımının %51,9'u, akrep serum kullanımının %55,1'i yaz mevsimindedir. Yılan antivenom uygulamasının %62,3'ü, akrep serum uygulamasının %96,0'ı 1 doz olarak yapılmıştır (Tablo 2). Yılan antivenom kullanım ortancası 1 (1-50)'dir. Akrep serum kullanım dozu ortalaması $1,1 \pm 0,3$, ortancası ise 1 (1-13)'dir.

Tablo 3. HSGM-AÖHDB Lojistik birimi ve il sağlık müdürlüklerinden toplanan verilerin antivenom, antiserum kullanımı, doz, uygulamaya kadar geçen süre ve prognoza göre dağılımı

Değişken	İllerden Toplanan Veri				Değişken	Lojistik Birimi Veri			
	Yılan Isırığı		Akrep sokması			Yılan Antivenomu		Akrep Antivenomu	
	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%
Prognoz	(n=1.728)		(n=24.592)						
Ölüm	1	0,1	1	0,0					
Kalıcı Hasar	12	0,7	2	0,0					
Sevk	81	4,6	1.158	4,7					
İyileşti	1.634	94,6	23.431	95,3					
Anti-Venom	(n=2.358)		(n=30.749)						
Uygulandı	1.862	79,0	15.128	49,2					
Uygulanmadı	496	21,0	15.621	50,8					
Geçen Süre	(n=1.862)		(n=15.128)						
≤30 Dk	320	17,2	4.277	28,3					
31-60 Dk	284	15,3	2.556	16,9					
61 Dk-24 Saat	717	38,5	3.538	23,4					
>24 Saat	29	1,6	19	0,1					
Grup Yok	285	15,3	4.330	28,6					
Belirtilmemiş	227	12,2	408	2,7					
Doz	(n=1.862)		(n=15.128)		Doz	(n=5006)		(n=33664)	
≤1 Doz	780	41,9	5.661	37,4	1	3.118	62,3	32.301	96,0
>1 Doz	330	17,7	278	1,8	2	817	16,3	1.163	3,5
1 Flakon	177	9,5	557	3,7	3	263	5,3	109	0,3
≥2 Flakon	44	2,4	17	0,1	4	324	6,5	50	0,1
≤1 Ampul	97	5,2	2.481	16,4	5	163	3,3	24	0,1
>1 Ampul	6	0,3	31	0,2	≥6	321	6,4	17	0,0
≤1000 IU (=1*)	32	1,7	52	0,3					
>1000 IU (>1*)	11	0,6	78	0,5					
Tam Doz	162	8,7	2.821	18,6					
Belirtilmemiş	223	12,0	3.152	20,8					
Toplam	2.486	100,0	30.769	100,0	Toplam	5.006	100,0	33.664	100,0

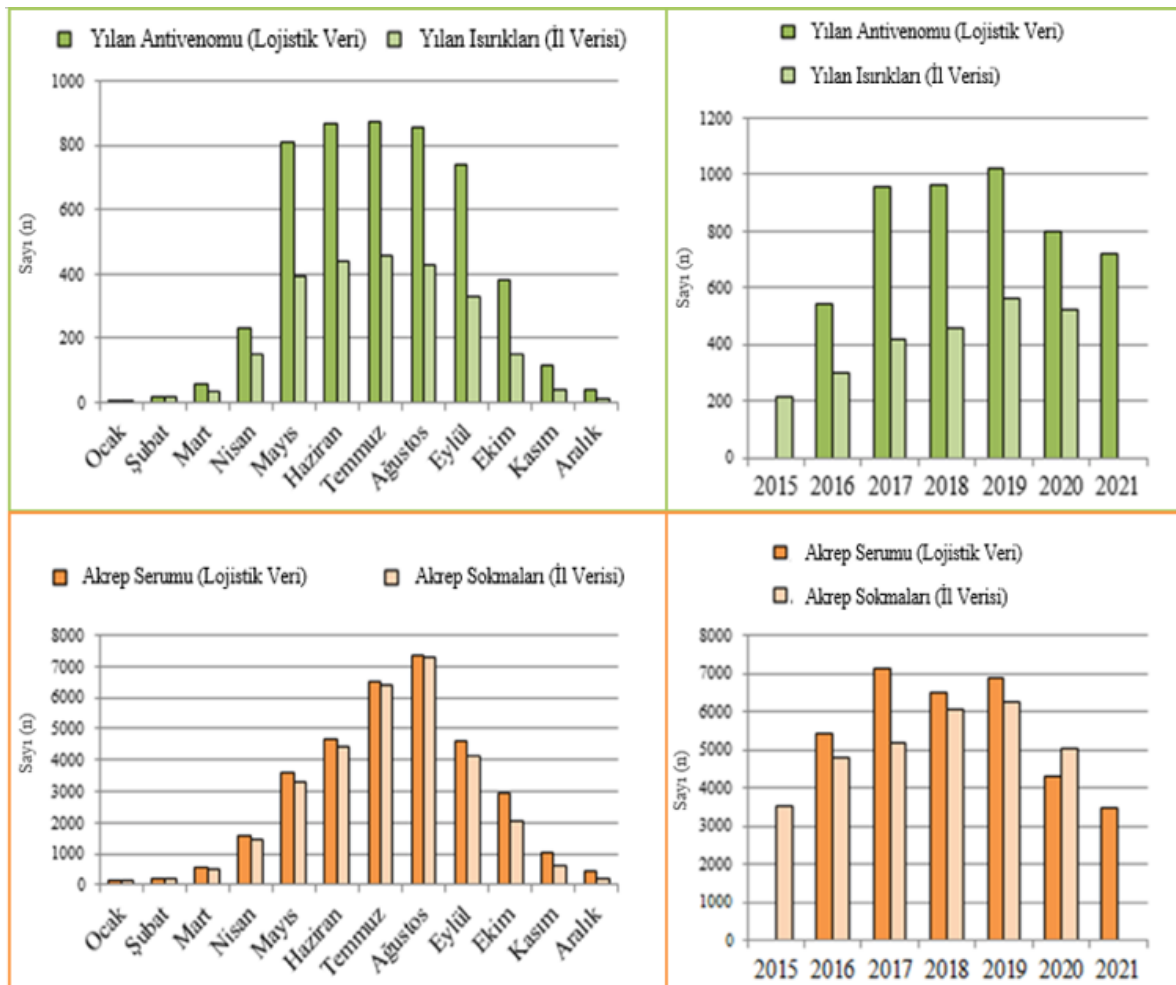
*Akrep sokması için doz değeri.

Şekil 1'de aylara ve yıllara göre yılan ısırık, akrep sokma ve her ikisine ait antivenom kullanım sayıları yer almaktadır. 2020 yılından itibaren hem ısırık sayısında hem de antivenom kullanım sayısındaki azalma dikkat çekicidir.

Ayrıca, akrep sokması ve serum kullanım sayısının en fazla Ağustos ayında, yılanda ise Temmuz ayında olduğu görülmektedir. İllerden toplanan ısırık verileri HSGMAÖDBLojistik birimi antivenom kullanım verileri

ile karşılaştırıldığında, yılan ısırık vakalarında daha fazla eksik veri olduğu göze çarpmaktadır (Şekil 1).

HSGM- AÖHDB Lojistik birimi verilerine göre antivenom kullanım hızları en yüksek üç il sırasıyla yılan için Kilis, Muğla, Diyarbakır ve akrep için Kırıkkale, Aydın, Çankırı'dır. İllerden gelen verilere göre yılan için ısırık hızları en yüksek üç il sırasıyla Iğdır, Elazığ, Sinop ve akrep sokması için Iğdır, Van, Niğde'dir (Şekil 2).



Şekil 1. Yılan ısırık ve akrep sokma vakalarının ve antivenom/antiserum uygulamalarının aylara ve yıllara göre dağılımı



Şekil 2. Yılan ve akrep için antivenom/antiserum kullanım sayısı ve sıklığı (Milyonda)

TARTIŞMA

İllerden toplanan verilere göre ülkemizde 2015-2020 yılları arasında toplam 2.486 yılan ısırığı ve 30.769 akrep sokması meydana gelmiştir. Yıllar içinde en fazla yılan ısırığı ve akrep sokması 2019 yılında olmuştur. Lojistik biriminden alınan verilerde de yılan ısırıkları için en fazla antivenom uygulanan yıl 2019, akrep sokmaları için en fazla antiserum uygulanan yıl 2017 yılı olmuştur. Mevsimsel olarak en az kış, en fazla yaz aylarında vaka görülmüştür. Lojistik verilerine göre, antivenom uygulaması en fazla yaz aylarında en az kış aylarında yapılmıştır.

Yılan ısırıkları ve akrep sokmaları dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Isırıklara bağlı zehirlenme durumları mutlaka acil tedavi gerektiren, eksik tedavi halinde ölüme yol açabilen ciddi vakalardır. Yılan ısırığına karşı küresel düzeyde mücadele etmek için DSÖ araştırma topluluğu, antivenom üreticileri, düzenleyici kurumlar, ulusal ve bölgesel sağlık otoriteleri, profesyonel sağlık kuruluşları, uluslararası finansman kuruluşları ve sivil toplum kuruluşlarının işbirliğiyle entegre bir müdahale stratejisinin uygulanması gerekmektedir (2).

Yılan ısırıklarına yönelik hazırlanmış epidemiyolojik araştırmalarda gerçek durumu yansıtan verilere ulaşılması ile ilgili zorluklar bildirilmiştir. Sri Lanka'da yılan ısırıkları ile ilgili risk haritasının çıkarılmasına yönelik yapılan çalışmada, sağlam epidemiyolojik verilerin yetersizliği, hastanelerden ve yer veya zaman sınırlı anketlerden elde edilen verilerin önemli sınırlılıklarının olduğu bildirilmiştir (14).

Bu araştırma her iki veri setinin birer yılları farklı olsa da 6 yıllık il sağlık müdürlüklerinden gelen ısırık verilerini ve HSGM-AÖHDB lojistik biriminden alınan 6 yıllık akrep serum ve yılan antivenom kullanım verilerini kapsamaktadır. Özellikle yılan ısırığı verileri başta olmak üzere illerden gelen verilerde, lojistik biriminden alınan verilerle karşılaştırıldığında veri kaybının daha yüksek olduğu

görülmektedir. Bu duruma yol açan nedenin yılan ısırığı verilerinin düzenli kaydedilmemesinden mi yoksa girilen kayıtlara ait eksikliklerden mi kaynaklı olduğu tam olarak belirlenememiştir. Lojistik birimi verileri, tüm illeri kapsayan bir kayıt sistemi olan ATS'den alındığı için sorunun büyüklüğünü saptamada bir standart olarak kabul edilebilir. Ancak ATS verileri kullanılan antivenom/antiserum sayılarına yöneliktir ve ısırıkların tamamını kapsamamaktadır.

HSGM- AÖHDB lojistik biriminden alınan yılan antivenom sayısı ve illerden toplanan verilerdeki yılan ısırık sayısının yarısından fazlası yaz mevsiminde meydana gelmiştir. Yılanlar ektotermik (soğukkanlı) hayvanlar olmaları sebebiyle daha sıcak iklimlerde bol miktarda bulunurlar (2). Ülkemizde yılan ısırıkları sıklıkla Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgesinde, özellikle sıcak aylarda meydana gelmektedir. Bir başka çalışmada çoğunlukla tarlada çalışırken (bağ bozumu zamanı) meydana geldiği bildirilmiştir (7). Araştırmamızda da benzer şekilde yılan antivenom kullanım sayısının en fazla olduğu iller Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgelerinde olduğu tespit edilmiştir.

2005 yılında 81 ili kapsayan bir çalışmada, 24.261 akrep sokması vakasının %30,4'ünün Güneydoğu Anadolu, %24,9'unun Akdeniz ve %23,5'inin Ege bölgesinde ve çoğunlukla yaz döneminde meydana geldiği bildirilmiştir (15). Araştırmamızdaki bulgularda da akrep antivenom kullanım sayısı en fazla olan iller benzer bölgelerde yer almaktadır. Hem HSGM-AÖHDB lojistik biriminden sağlanan antivenom sayısı hem de illerden toplanan akrep sokmasına ait vakaların sayısı yaz mevsiminde %55'in üzerindedir. Güneydoğu Anadolu ve çevresinde yaz aylarında aşırı sıcaktan dolayı çatıda, balkonda veya yazlık evde uyunması bu mevsimde akrep sokmalarının fazla olmasının nedenleri arasındadır (11).

Araştırmada yılan ısırıklarının daha çok erkeklerde olduğu bulunmuştur. Yılan ısırıkları gençlerin ve tarım işçilerinin mesleki ve çevresel bir

hastalığıdır (2). Ülkemizde de tarımda çalışan erkek nüfusunun fazlalığından dolayı yılan ısırıklarının büyük çoğunluğu erkeklerde görülmüş olabilir. Akrep sokmalarının ise kadın ve erkekte hemen hemen benzer olduğu bulunmuştur. Bunun sebebi, akreplerin yaşam alanlarının evlere daha yakın olan yerlerde olması olabilir.

Diyarbakır ilinde 2008-2009 yıllarında akrep sokması nedeniyle acil servise başvuran 123 hasta ile yapılan bir çalışmada vakaların %61,0'ının 19-49 yaş arasında, %16,9'unun 50 yaş üstü, %21,8'inin çocuk olduğu görülmüştür (11). Bazı akrep sokmaları ölüm ve sakatlıklara yol açması sebebiyle özellikle çocukluk çağında ciddi bir halk sağlığı problemidir (16). Bu çalışmada, akrep sokması vakaları en çok 11-20 yaş aralığında iken, yılan ısırıkları ise 31-40 yaş aralığındadır. Benzer şekilde yılan ısırıklarının çoğunlukla orta yaşlı kişilerde görüldüğü bildirilmiştir (5). Akrep sokmalarının 0-10 yaş aralığında olma yüzdesi yılan ısırıklarından daha fazladır. Akreplerin evlere yakın yerlerde yılanlara göre daha fazla bulunması ve çocukların korunmasız bir şekilde (çıplak ayakla) dolaşması bu duruma yol açmış olabilir.

Araştırmamızdaki yılan ısırığı, akrep sokması ve her iki maruziyet için antivenom kullanım sayıları 2020 yılına kadar artış eğiliminde iken, bu yıldan itibaren düşüş göstermiştir. Bu azalmanın sebebi, 2020 yılından itibaren Covid-19 pandemisinin ortaya çıkmış olmasıdır. Pandemi ile birlikte uygulanan sokağa çıkma kısıtlamaları ve pandeminin sağlık hizmetleri üzerindeki yüküne bağlı olarak düzenli kayıt sistemlerindeki aksamaların olması bu düşüşün nedeni olabilir.

Bu çalışma ile ülkemizdeki yılan ısırıkları ve akrep sokmalarına ait tüm epidemiyolojik bileşenleri kapsayan verilerin işleneceği düzenli bir kayıt sistemi bulunmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmanın veri toplama sürecinde yaşanan zorluklar illerde tutulan kayıtlardaki verilerin eksik olduğunu ve standardize edilmiş bir kayıt girişinin olmadığını da göstermiştir. Süre için

dakika, saat ve gün gibi ifadeler kullanılırken, bazı kayıtlarda ise tanımlayıcı bir zaman birimi de belirtilmemiştir. Antivenom miktarı için ise doz, flakon, ampul ve IU (International Unit) gibi birimler kullanılmıştır. Yine bazı kayıtlarda tanımlayıcı doz birimi belirtilmemiştir. ATS verilerinde ise süre bilgisi bulunmazken, doz sayısına ait bilgi bulunmaktadır. Ancak doz değişkeninde sadece rakamlar yer almakta, birime ait herhangi bir ifade bulunmamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, uygun müdahaleleri belirlemek için verilere ihtiyaç olduğunu ve yüksek riskli bölgelerin yakınındaki hastanelerin, özellikle yılan ısırıklarının çoğunun meydana geldiği zamanlarda uygun antivenomlara sahip olmasını sağlamak için kullanılabileceğini belirtmektedir ve güvenilir verilere olan ihtiyacı vurgulamaktadır (17).

1995-2004 yılları arasında acil servise başvuran yılan ısırık vakalarının incelendiği çalışmada antivenom uygulanma sıklığı %37,5 olarak bulunmuştur (18). DSÖ yazarları tarafından Doğu Akdeniz Bölgesi'ndeki yılan ısırıkları incelemesinde, 2000-2023 yılları arasında, 23 yıl boyunca 20 ülkede 170.626 ısırık tespit edilmiş ve ölümleri bildiren çalışmalar arasında toplam 2551 ölüm bildirilmiştir, yılan ısırığı yükü en fazla olan Doğu Akdeniz ülkesi İran'dır ve bilimsel veriler vakaların yalnızca birkaç ülkede yoğunlaştığını ve bölgenin çoğu için sınırlı olduğunu veya hiç olmadığını ortaya koymuştur, öyle ki kayıtların %64'ünde antivenom uygulanma yüzdesi tam olarak belirtilmiştir (19). Araştırmamızda ise %79,0 olarak tespit edilmiştir. Akrep serumu uygulanma yüzdesi ise yılan ısırıklarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu durumun sebebi, vakaların sisteme kaydedilmemesinden mi yoksa antiserum uygulanmayan büyük bir grubun olmasından mı kaynaklı olduğu saptamak eldeki verilerle mümkün değildir. Tüm akreplerin zehirli olmasının yanı sıra özellikle çocuklar ve yaşlılar için hayati tehlike oluşturabildiği bilinmektedir (15). Buna karşın akrep serum uygulanma yüzdesindeki düşüklüğün sebebi, hekimlerin akrep sokmalarını önemli bir sorun

olarak görmemeleri olabilir. Buna karşılık, akrep serumunun sistemik etkinin olduğu ciddi olgularda tedavi edici etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (20,21).

Araştırmamızda akrep sokmalarındaki sevk sayısının yüksekliği dikkat çekicidir. Bu durumun sebebinin, akrep serumlarının temininde ve dağılımındaki eksikliklerden mi yoksa serumun mevcut olmasına karşın uygulamadaki alerji ve anafilaktik reaksiyona yol açabileceği endişesinden mi kaynaklı olduğu bilinmemektedir.

Antivenom uygulanma süresi, klinik yanıt açısından önemlidir ve zehirlenmeden hemen sonra veya 4 saat içinde (en geç 24 saat içinde) uygulanması önerilmektedir (20,21). Yılan ısırığına bağlı ölümlerin %4'ü ilk 1 saat içinde, %17'si 1-6 saat aralığında ve %64'ü ise 6-48. saat aralığında meydana gelmektedir (7). Araştırmada hem yılan hem akrep antivenomlarının yaklaşık %70'inin ilk 24 saat içinde uygulanmış olduğu görülmektedir.

Araştırmada 81 ilden yılan ısırığı ve akrep sokması vakalarına ait veriler istenmiş, altı ilden hiç veri sağlanamamış ve 75 il veri göndermiştir. Bunlardan verileri uygun olan hem yılan ısırıkları hem de akrep sokmaları için sadece 38 ile ait veriler araştırmaya dahil edilmiştir. Diğer illerden gönderilen verilerin analiz yapmaya uygun olmaması araştırmanın en önemli kısıtlılığıdır. Bu kısıtlılıkta veri toplamanın pandemi döneminde gerçekleştirilmiş olmasının önemli bir payı olduğu düşünülmektedir. Yılan ısırıklarının meydana geldiği yer (kırsal alan/ev), ısırılan vücut bölgesi, ısırılmanın gerçekleştiği

zaman (gece/gündüz) değişkenleri bu araştırmada sorgulanmamıştır.

Araştırmanın güçlü yönü ise; ülkemizde meydana gelmiş olan yılan ısırma ve akrep sokma vakalarının ilk defa kapsamlı bir tanımlayıcı epidemiyolojik incelemesinin yapılması ve farklı veri kaynaklarının karşılaştırılmasıdır. Bu analizlerin sürekli ve sistematik hale getirilmesi hem halihazırda Sağlık Bakanlığınca üretimi yapılan antivenomların geliştirilmesi hem de bu ürünlerin klinik kullanım ve lojistiğinin yönetiminin etkinliğine önemli katkı/destek sağlayacaktır.

Sonuç olarak; yılan ısırık vakaları ve akrep sokmaları Güneydoğu Anadolu, Akdeniz ve Ege bölgesi illerinde özellikle de yaz aylarında yoğunlaşmaktadır. Pandemi döneminde pandemiden önceki yıla göre yılan ısırıkları ve akrep sokmalarında azalmalar görülmüştür. Akrep sokmaları vakaları her iki cinsiyette benzer oranlarda görülürken yılan ısırık vakalarında erkeklerin oranı daha yüksektir.

Tüm yılan ısırıkları ve akrep sokmalarının yakın takibi ve düzenli değerlendirmeler yapmak için vakaların tanımlayıcı özellikleri yanı sıra antivenom, antiserum uygulanması, maruziyetin olduğu yer bilgilerini de içeren, bir vaka kayıt sistemi geliştirilmelidir. Vaka kayıt sisteminden elde edilecek verilerinin analizi ile riskli bölgeler, olası kümelenme alanları, risk gruplarının saptanması, tedaviye erişim, kontrol korunma önlemlerinin etkisi gibi konularda önemli bilgiler elde etmek mümkün olacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Etik Kurul onayı gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. İnce B, Dadacı M, Altuntaş Z, Bilgen F. Viperidae Zehirli Isırıkları Tedavi Yönetimi. Turk J Plas Surg, 2015;23(1).
2. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebite envenoming. Nat Rev Dis Prim, 2017;3(1):1-21.
3. Karakuş A, Hamamcı B, Kantarcı E, Kuvandık G. Management of snakebitecases. J Turk Fam Phys, 2018;9(1):25-32.
4. Bozkurt M, Kulahcı Y, Zor F, Kapi E. The management of pit viper envenomation of the hand. Hand, 2008;3(4):324-31.
5. Al B, Orak M, Aldemir M, Güloğlu C. Snakebites in adults from the Diyarbakır region in southeast Turkey. Turk J Traum Emerg Surg, 2010;16(3):210-4.
6. Okur M, Yıldırım A, Köse R. Türkiye’de zehirli yılan ısırıkları ve tedavisi. Türk Klin Tıp Bil Derg, 2001;21:528-32.
7. Altun D, Altun D, Ayaz B. Yılan sokmalarındaki klinik deneyimlerimiz. Türk Yogun Bak Derg, 2016;14(3):100.
8. Rincon-Cortes CA, Olamendi-Portugal T, Carcamo-Noriega EN, Santillan EG, Zuniga FZ, Reyes-Montano EA, et al. Structural and functional characterization of toxic peptides purified from the venom of the Colombian scorpion *Tityus macrochirus*. Toxicon, 2019;169:5-11.
9. Salama WM, Sharshar KM. Surveillance study on scorpion species in Egypt and comparison of their crude venom protein profiles. J Basic Appl Zoo, 2013;66(2):76-86.
10. Filazi A, Özkan Ö. Türkiye’de akrep serumunun tarihi. Türk Hij Den Biyol Derg, 2021;78(1).
11. Yılmaz F, Arslan ED, Demir A, Kavalci C, Durdu T, Yılmaz MS, et al. Epidemiologic and clinical characteristics and outcomes of scorpion sting in the southeastern region of Turkey. Turk J Traum Emerg Surg, 2013;19(5):417-22.

12. Alhamoud MA, Al Fehaid MS, Alhamoud MA, Alkhalifah AA, Alzoayed MH, Menezes RG. Scorpion Stings in Saudi Arabia: An Overview. *Acta Biomed*, 2021;92(4):e2021273.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) 2014-2020 Yıllarının Raporları; 2021. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Uzem/uzem_raporlari_2014-2020.pdf , Erişim Tarihi: 06.07.2022.
14. Ediriweera DS, Kasturiratne A, Pathmeswaran A, Gunawardena NK, Wijayawickrama BA, Jayamanne SF, et al. Mapping the risk of snakebite in Sri Lanka - A national survey with geospatial analysis. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016; 10(7): e0004813.
15. Ozkan O, Uzun R, Adıguzel S, Cesaretli Y, Ertek M. Evaluation of scorpion sting incidence in Turkey. *J Venom Anim Tox Trop Dis*, 2008;14(1):128-40.
16. Yakıncı C, Almış H, Demirbağ Ö, Kayhan E, Elkıran Ö. Son beş yıldaki akrep sokması olgularımız. *Ege Tıp Derg*, 2015;54(2):74-7.
17. World Health Organization [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi: 22.04.2025]. Better snakebite data needed to save lives and limbs . Erişim Adresi: <https://www.who.int/news/item/01-09-2024-better-snakebite-data-needed-to-save-lives-and-limbs>
18. Bulut M, Eren S, Özdemir F, Koksall O, Durmus O, Esen M, et al. Snakebite cases admitted to Uludag University Faculty of Medicine Emergency Department and current management of snake bite. *Eurasian J Emerg Med*, 2009;8(1):30-4.
19. Alshalah A, Williams DJ, Ferrario A. From fangs to antidotes: A scoping review on snakebite burden, species, and antivenoms in the Eastern Mediterranean Region. *PLoS Negl Trop Dis*, 2024;18(7): e0012200.
20. Gümüştekin M, Sarıçoban B, Gürkan M. Antivenomlar ve uygulama ilkeleri. *Dokuz Eylül Üni Tıp Fak Derg*, 2019;34(1):73-83.
21. Türk Farmakopesi 2017, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Beşeri Kullanım İçin İmmunoserum, Hayvan Kaynaklı (TFA-01/2017:60009).

Opportunistic intestinal parasites, *Helicobacter pylori*, and co-infection in patients living with HIV: Prevalence and risk factors

HIV pozitif bireylerde fırsatçı bağırsak parazitleri, *Helicobacter pylori* ve koenfeksiyon: Prevalans ve risk faktörleri

Asmaa IBRAHIM¹ (ID), Vahid RAISSI² (ID), Mahmoud GADALLA¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: In immunocompromised populations, such as patients living with HIV (PLWH), parasitic infections and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) are a major public health concern. Each of them infects the gastrointestinal tract and causes symptoms that are similar. The goal of this study was to establish the prevalence of *H. pylori* and its relationship with opportunistic parasites in PLWH, as well as to estimate co-infection risk and predictors.

Methods: In Tehran, Iran, single fecal samples were collected from 70 PLWH ranging in age from 13 to 60 years. To detect ova, cysts, and coccidian, all stool samples were analyzed microscopically with Iodine and acid-fast stain. Using nested-PCR tests, *H. pylori* and *Cryptosporidium* copro-DNAs were detected.

Results: Molecularly, *H. pylori* was detected in 21.4 % of PLWH; opportunistic and intestinal parasites were found in 74.3 %, with *Cryptosporidium* spp, *Entameba. histolytica*, and *Giardia intestinalis* predominating (28.5 %, 27.1 %, and 22.8 % respectively). *H. pylori* co-infection with *Cryptosporidium* spp. was detected in

ÖZET

Amaç: AIDS olguları gibi bağışıklığı baskılanmış popülasyonlarda parazitler enfeksiyonlar ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her biri gastrointestinal sistemi enfekte eder ve benzer semptomlara neden olur. Bu çalışmanın amacı, HIV hastalarında *H. pylori* prevalansını ve fırsatçı parazitlerle ilişkisini saptamanın yanı sıra koenfeksiyon riskini ve öngörücülerini tahmin etmektir.

Yöntem: İran, Tahran'da, yaşları 13 ile 60 arasında değişen 70 HIV hastasından tek dışkı örneği toplandı. Ova, kistler ve koksidiyen tespiti için tüm dışkı örnekleri iyot ve aside dayanıklı boyama ile mikroskopik olarak analiz edildi. Yuvalanmış PCR testleri kullanılarak *H. pylori* ve *Cryptosporidium* copro-DNA'ları tespit edildi.

Bulgular: Moleküler olarak *H. pylori*, HIV hastalarının %21.4'ünde tespit edilmiştir; fırsatçı ve bağırsak parazitleri %74,3 oranında bulunurken *Cryptosporidium*, *Entameba. histolytica* ve *Giardia intestinalis* baskındır (sırasıyla %28,5, %27,1 ve %22,8). *H. pylori*, *Cryptosporidium* spp. (%53.85) ve *Isospora*

¹University of Sadat City (GEBRI, USC), Genetic Engineering and Biotechnology Research Institute, Egypt

²Tehran University of Medical Sciences, Faculty of Public Health, Department of Medical Parasitology and Mycology, Tehran, Iran



İletişim / Corresponding Author : Asmaa IBRAHIM

University of Sadat City, Genetic Engineering and Biotechnology Research Institute - Egypt

E-posta / E-mail : chemistasmaain@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10.06.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 09.11.2024

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.90688

Ibrahim A, Raissi V, Gadalla M. Opportunistic intestinal parasites, *Helicobacter pylori*, and co-infection in patients living with HIV: Prevalence and risk factors. Turk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 441 - 450

(53.85%) and *Isospora* spp (15, 38 %). The co-infection of *Cryptosporidium* spp., *Isospora belli*, various parasites, and *H. pylori* was reported to be linked with abdominal pain and diarrhoea.

Conclusion: Our findings shed light on the prevalence of *H. pylori* infection in PLWH who also have opportunistic and intestinal parasites. The co-occurrence of *H. pylori* and *Cryptosporidium* could support the theory of co-infection. More research is needed to confirm the link between gut microbiomes and opportunistic and intestinal parasites, whether *H. pylori* provides appropriate conditions for them or vice versa.

Key Words: Opportunistic intestinal parasites, *Helicobacter pylori*, HIV+ patients, nested-PCR, co-infection

spp (15, %38)'de tespit edilmiştir. *Cryptosporidium*, *Isospora*, çeşitli parazitler ve *H. pylori*'nin birlikte enfeksiyonunun karın ağrısı ve ishal ile bağlantılı olduğu bildirildi.

Sonuç: Bulgularımız, fırsatçı ve bağırsak parazitleri olan HIV hastalarında *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansına ışık tuttu. *H. pylori* ve *Cryptosporidium*'un birlikte ortaya çıkması, birlikte enfeksiyon teorisini destekleyebilir. *H. pylori*'nin onlar için uygun koşulları sağlayıp sağlamadığına bakılmaksızın, bağırsak mikrobiyomları ile fırsatçı ve bağırsak parazitleri arasındaki bağlantıyı doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fırsatçı bağırsak parazitleri, *Helicobacter pylori*, HIV hastaları, iç içe PCR, koenfeksiyon

INTRODUCTION

HIV continues to be a serious worldwide health concern with an estimated 37.9 million people living with HIV (PLWH) and 1.7 million new infections in 2018 (1). According to the UNAIDS spectrum and modelling (2), 59,000 (95 % CI 33,000 to 130,000) persons in Iran are living with HIV in 2019, with roughly 4,100 (95 % CI 1,200 to 12,000) new infections and 2,500 (95 % CI 1,200 to 5,600) AIDS-related deaths occurring each year.

One of the most common health issues in HIV/AIDS patients is opportunistic parasite infections. In HIV patients, the occurrence of opportunistic parasitic infections indicates that they are in the AIDS phase. The majority of these illnesses are severe, and they frequently result in the death of affected people. According to several studies, the most frequent intestinal protozoan parasites associated with AIDS are *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*, and *Blastocystis hominis*. In an era of rising HIV/AIDS

infections, parasite-caused diarrhoea is increasingly suspected in cases of chronic and persistent diarrhoea in adults (3).

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is one of the most prevalent human bacterial infections, with prevalence rates ranging from 10 to 80 percent depending on geography, age, and socioeconomic level. *H. pylori* is a prominent cause of gastritis and is commonly discovered in patients suffering from dyspepsia. People living with HIV (PLWH) frequently experience gastrointestinal symptoms, particularly dyspepsia, during the course of their infection, and while prior studies have shown HIV and *H. pylori* co-infection, there has been little data elucidating the factors that influence this (4).

Co-infections with many pathogens are frequent in low-income countries. *H. pylori* and intestinal parasites both inhabit the human gastrointestinal system. *H. pylori* co-existence with *G. intestinals* and *Cryptosporidium* may suggest the association of *H. pylori* infection with markers of fecal exposure.

Whether *H. pylori* provides favorable conditions for intestinal parasitosis or vice versa (5). The goal of this study was to determine the prevalence of *H. pylori* infection and co-infection with opportunistic parasites among HIV patients. We also looked at risk variables that could increase the prevalence of this co-infection.

MATERIAL and METHOD

In Tehran, Iran, a cross-sectional pilot study was undertaken on 70 PLWH who were selected from total of 132 HIV/AIDS patient. From February 2018 to August 2019, fecal samples were obtained from various hospitals and health institutions, with ages ranging from 13 to 60 years. The inclusion criteria were: Patients with confirmed HIV/AIDS, with or without signs of diarrhea. The exclusion criteria were: those on certain anthelmintic, anti-protozoan, or anti-parasitic medications in the two weeks before to specimen collection, as well as those who had antacid in the two weeks prior to specimen collection. Antacid use can cause protozoan shape to be distorted, making it more difficult to identify the organism.

The sample size was determined as 92 individuals by using previous study prevalence (25.4%) in Isfahan province, Iran, 95% confidence interval (CI), and 5.0% precision (6).

Sample Size $n = N * [Z^2 * p * (1-p)/e^2] / [N - 1 + (Z^2 * p * (1-p)/e^2)]$.

Stool specimen processing

Each patient had a single fecal sample (~20-30gm) taken from them. Study patients were interviewed using the structured questionnaire and information was obtained on demographic characteristics, present and past history of diarrhea, antibiotic treatment and clinical data including CD4 count, details of antiretroviral therapy (if any), and known concurrent infections. Each sample was inspected microscopically for opportunistic parasites and *H. pylori* and *Cryptosporidium* spp. were detected using

nested PCR.

Copro-parasitological examination

By using a direct wet mount with Lugol's iodine staining; all obtained fecal samples were microscopically inspected for opportunistic parasites and related elements such as pus, RBCs, and Charcot-Leyden crystals (7). A microscopic analysis of fecal samples after formalin-ether treatment was also carried out (8). For coccidian protozoa detection, fecal smears were stained with Kinyoun modified acid-fast stain (9).

Copro-PCR assay

Genomic DNA extraction

The oocyst wall was disrupted by thermal shocking each fecal specimen, and genomic copro-DNA was extracted from each sample using the Favor Stool DNA Spin Columns Isolation Kit (cat. no. FAST1; Favorgen Biotech Corporation, Taiwan) according to the manufacturer's instructions.

H. pylori nested polymerase chain reaction (nPCR) assay

Using two sequential PCR reactions, *H. pylori* extracted DNA was amplified using nested PCR targeting the *H. pylori* UreA gene. Using the external primers set, the first response amplified result was a 293 bp fragment; 2F2 5'-ATATTATGGAAGAAGCGAGAGC-3' and 2R2 5'-ATGGAAGTGTGAGCCGATTG-3'. The second reaction amplified product was 200 bp fragment by internal primers set; 2F3 5'-CATGAAGTGGGTATTGAAGC-3' and 2R3 5'-AAGTGTGAGCCGATTGAACCG-3'. Amplification in both reactions was carried out according to Sasaki et al., (10). The ethidium bromide-stained nested PCR products were electrophoresed on a 1.5 % agarose gel in TAE buffer and viewed with a UV transilluminator.

Cryptosporidium spp. nPCR assay

Cryptosporidium spp. extracted DNA amplification was conducted by nested PCR that targeted the COWP gene, which involved two sequential PCR reactions. The primary reaction

amplified the 769-bp fragment by using BCOWPF:5'-ACCGCTTCTCAACAACCATCTTGTCCCTC-3'; and BCOWPR:5'-CGCACCTGTTCCCACTCAATGTAAACCC-3'. The secondary reaction amplified the 553-bp fragment by internal sets - Cry-15: 5'-GTAGATAATGGAAGAGATTGTG-3' and Cry-9:5'-GGACTGAAATACAGGCATTATCTTG-3'. Amplification in each reaction was done following Spano et al., (11) and Pedraza-Díaz et al., (12). Ethidium bromide was used to stain the amplified products, which were then electrophoresed on a 1.5 % agarose gel in TAE buffer and observed using a UV transilluminator. In terms of genotype, Analysis of Restriction-fragment length polymorphism (RFLP) was performed using RsaI to fragment *Cryptosporidium* PCR products according to the manufacturer's instructions (product no. ER1121; Thermo Scientific). After staining with ethidium bromide, fragmented PCR products were electrophoresed in a Metaphor agarose gel (3%) and gels were examined by UV transillumination.

Data were coded and entered using the statistical package of social science (IMB SPSS) version 21 (Chicago, IL, USA) for statistical analysis. The qualitative and quantitative data were presented, and the chi-squared test and Fisher's exact test were used to compare groups when applicable. P-value was statistically significant if the $P < 0.05$.

The study was approved by the University of Tehran Ethics Committee (Number: IR.TUMS.SPH.REC.1398.096). All subjects gave their verbally informed consent. Participants were informed that they could stop at any time while completing the study, that all data were kept confidential and secure and with no participant identities.

RESULTS

Socio-demographic characteristics

During the study period, a total of 70 HIV-positive patients were collected. Twenty one (30%) participants were female and 49 (70%) were male. Their age ranged from 13 to 60 years old, with

mean $\pm$ SD of 36 ± 12 years, and predominance of age groups 46-60 and 31-45 (42.8% & 41.4%, respectively). According to stool consistency of the patients was recorded as follows: 35 (50%) diarrheic patients and 35 (50%) being non-diarrheic. Out of all study populations 42 (60%) were literate and animals were contacted by 36 (51.43%).

Clinical and laboratory characteristics

CD4+ T counts (200 cells/mm³) and viral loads (between 10,000 and 100,000) both increased the likelihood of diarrhoea, although not in a way that was statistically significant ($p > 0.05$), according to an analysis of the clinical and laboratory characteristics of patients with diarrhoea. The strongest associations with diarrhoea were seen in an analysis of the prevalence of intestinal parasites stratified by HAART (highly active antiretroviral therapy) and non-HAART (OR: 2.64; IC95 0.21 to 24.9) with significant differences ($p=0.0089$).

Intestinal and opportunistic parasites prevalence

Intestinal parasites (IPs) were found in 52 (74.3%) of the individuals, with *Entameba histolytica* 8 (11.4%), *Giardia intestinalis* 6 (8.6%), *Hymenolepis nana* 4 (5.7%), *Schistosoma mansoni* and *Taenia saginata* 2 (2.9%) being the most common. In terms of opportunistic parasites, *Isospora belli* was found microscopically in 10 (14.3 %) of cases and *Cryptosporidium* spp was found in 20 (28.5%) of cases (Figure1). When the COWP gene and RFLP for *Cryptosporidium* were examined, the prevalence of *C. parvum* was discovered 13 (65%) (Figure2). Polyparasitism was found in 18 (25.8%) of the cases, while a single parasitic agent was found in the remaining cases 34 (48.5 %). Statistically, a strongly significant association was found between the presence of parasites and diarrhea ($p= 0.000$, OR= 4.22, 95% CI= 1.91-9.68), also between opportunistic parasites and diarrhea ($p= 0.000$, OR= 4.20, 95% CI= 2.11-8.45).

The frequency of *H. pylori*

The UreA gene for *H. pylori* was found in 15 (21.4%) of the study populations, with a significant prevalence

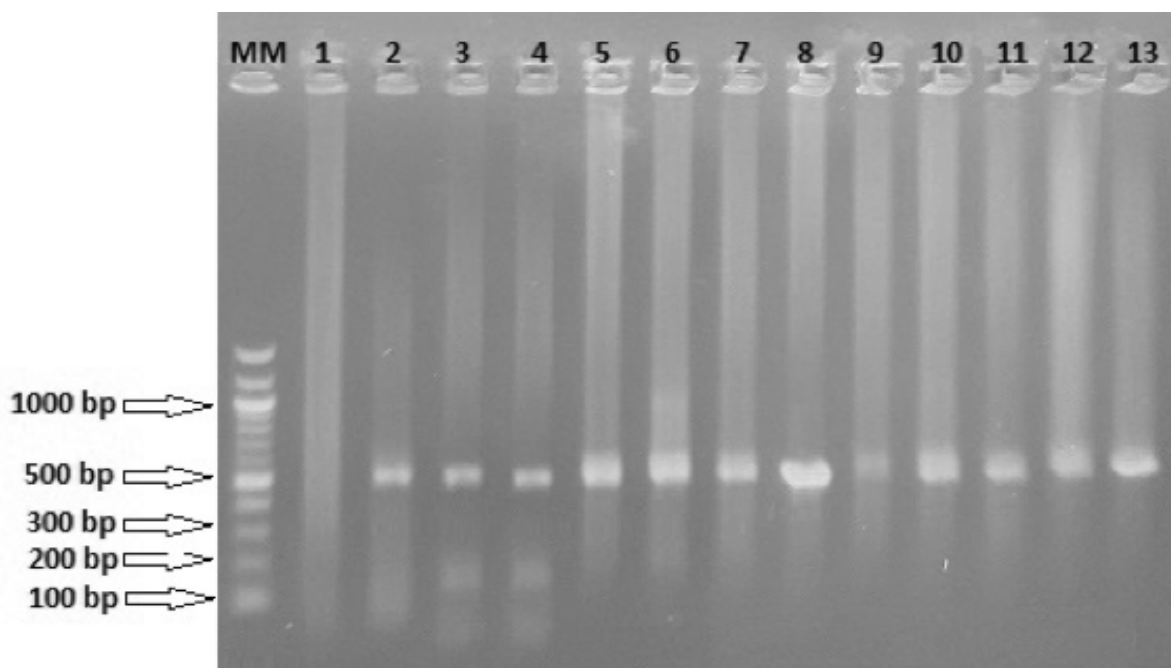


Figure 1. Agarose gel electrophoresis for the products of the nPCR targeting COWP gene of *Cryptosporidium* spp. at 553bp. Lane MM: 50 bp DNA molecular weight marker “ladder”. Lane 1: Negative control. Lane 2: Positive control. Lanes 3-13: Positive samples.

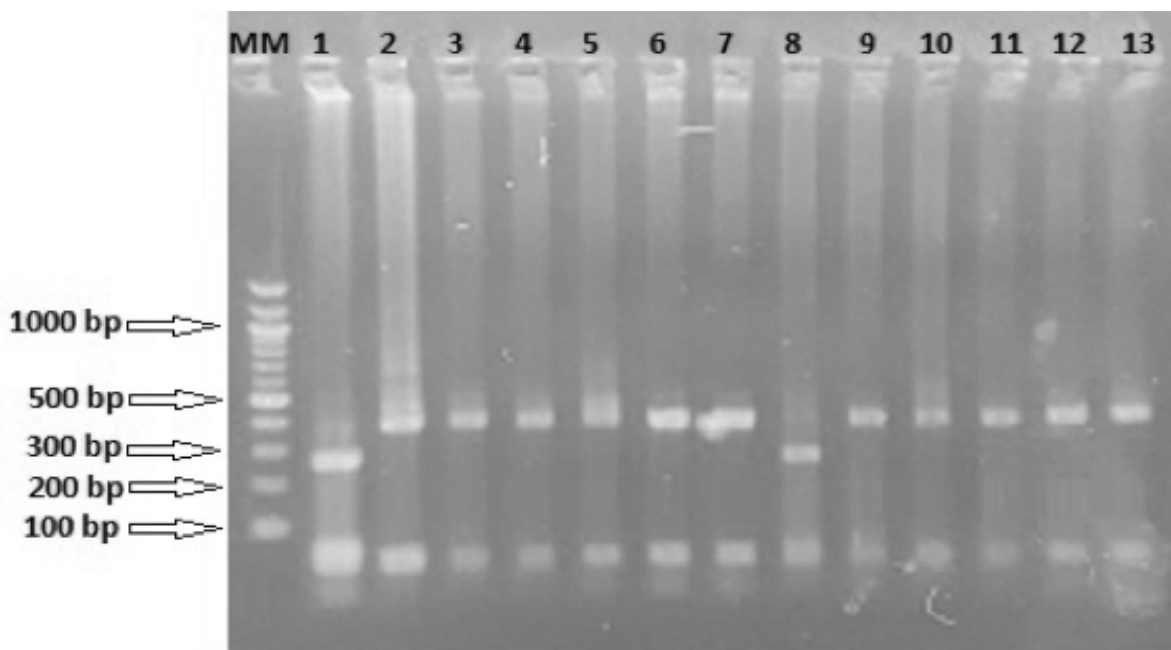


Figure 2. Agarose gel electrophoresis for the products of the nPCR targeting COWP gene of *Cryptosporidium* spp. after digestion by *Rsa*I. Lane MM: 100 bp DNA molecular weight marker “ladder”. Lanes 1, 8: Positive *C. hominis* samples (285, 125, 106, and 34 bp). Lanes 2-7, 9-13: Positive *C. parvum* samples (410, 106, and 34 bp).

in the 45-60 age group 8 (11.4 %) and the 31-45 age group 5 (7.1%). Table (1) shows how the rate of *H. pylori* infection changed according to socio-demographic data without showing any significant correlation. Diarrhea and abdominal pain were reported as the main symptoms for each infection agent Table (2).

H. pylori co-infection with opportunistic and intestinal parasites

The presence of *H. pylori* and parasites was found in 13/52 (25%) of the total participants.

Cryptosporidium spp. were the most common co-infected agent, accounting for 7/13 (53.85%), *E. histolytica* 3/13 (23.07%), *G. intestinalis* 2/13 (15.38%), and *Isospora belli* 1/13 (7.7 %). Table (3) summarizes the co-infection rate and socio-demographic data association. Statistically, a strongly significant association was found between the presence of opportunistic parasites (*Cryptosporidium* spp. & *Isospora belli*) and *H. pylori* (OR=3.90, 95% CI=1.72-8.24).

Table 1. Socio-demographic data and infection rate

Variables	Total	<i>Cryptosporidium</i> spp.	<i>p</i> -value	<i>Isospora belli</i>	<i>p</i> -value	<i>H. pylori</i>	<i>p</i> -value
Age groups	N (%)	Positivity N (%)		Positivity N (%)		Positivity N (%)	
15-30	11(15.80%)	06(54.50%)		00 (0.00%)		02(13.00%)	0.8029
31-45	29(41.40%)	00(0.00%)	0.00032*	09 (31.00%)	0.0187*	05(33.00%)	
46-60	30(42.80%)	14(46.60%)		01 (3.00%)		08(54.00%)	
Sex			0.062		0.0556		1.00
Male	49(70.00%)	09(18.70%)		10(20.41%)		11(73.34%)	
Female	21(30.00%)	11(52.30%)		00(0.00%)		04(26.66%)	
Education level			0.797		0.0046*		0.774
Literate	42(60.00%)	13(31.00%)		01(2.40%)		08(54.00%)	
Illiterate	28(40.00%)	07(25.00%)		09(32.10%)		07(46.00%)	
Animal house			0.00003*		0.0173*		0.582
Yes	36 (51.40%)	20(55.60%)		01(2.80%)		09(25.00%)	
No	34 (48.60%)	00(0.00%)		09(26.50%)		06(11.80%)	
Total	70(100.00%)	20(28.60%)		10 (14.30%)		15(21.42%)	

Data presented as n and % age with (*) *p*-value < 0.05 is significant.

Table 2. Clinical symptoms and infection association

Variables	<i>Cryptosporidium</i> spp.	<i>p</i>	<i>Isospora belli</i>	<i>p</i> -value	<i>H. pylori</i>	<i>p</i>
	Positivity	value	Positivity		Positivity	value
	N (%)		N (%)		N (%)	
Abdominal pain		0.000*		0.198		0.190
Yes	20 (100.00%)		04 (40.00%)		11 (73.34%)	
No	00 (0.00%)		06 (60.00%)		04 (26.66%)	
Diarrhea		0.000*		0.006*		0.382
Yes	20 (100.00%)		01 (10.00%)		09 (60.00%)	
No	00 (0.00%)		09 (90.00%)		06 (40.00%)	

Data presented as n and percentage with (*) *p*-value < 0.05 is significant.

Several symptoms were noted, with diarrhoea symptom and abdominal discomfort being the most common gastrointestinal infection common parasite infection symptoms (Table 4).

Table 3. Socio-demographic data and co-infection association

Variables	Coinfection of <i>H.pylori</i> & <i>Cryptosporidium</i> spp. Positivity N (%)		p-value	Co-infection of <i>H. pylori</i> & <i>Isospora belli</i> Positivity N (%)		p-value
Age			0.054			0.620
15-30	02	(28.55%)		00	(0.00%)	
31-45	00	(0.00%)		01	(100.00%)	
46-60	05	(71.45%)		00	(0.00%)	
Total	07	(100.00%)		01	(100.00%)	
Sex			0.099			0.246
Male	03	(42.85%)		01	(100.00%)	
Female	04	(57.15%)		00	(0.00%)	
Education level			0.089			0.771
Literate	05	(71.45%)		00	(0.00%)	
Illiterate	02	(28.55%)		01	(100.00%)	
Animal house			0.007*			0.522
Yes	07	(100.00%)		01	(33.33%)	
No	00	(0.00%)		00	(66.67%)	

Data presented as n and percentage with (*) p-value < 0.05 is significant.

Table 4. Co-infection and associated symptoms

Variables	Coinfection of <i>H.pylori</i> & <i>Cryptosporidium</i> spp. Positivity N (%)		p-value	Co-infection of <i>H. pylori</i> & <i>Isospora belli</i> Positivity N (%)		p-value
Abdominal pain			0.019*			0.771
Yes	07	(100.00%)		01	(100.00%)	
No	00	(0.00%)		00	(0.00%)	
Diarrhea			0.005*			0.555
Yes	07	(100.00%)		00	(0.00%)	
No	00	(0.00%)		01	(100.00%)	

Data presented as n and %age with (*) p-value < 0.05 is significant.

Risk factors for *H. pylori* co-infection with opportunistic and intestinal parasites

In order to reveal potential shared risk factors that could explain the link between *H.pylori* and certain opportunistic and intestinal parasites, researchers conducted a study. Several environmental markers that indicate fecal-oral transmission pathway

exposure have been studied. Variables like animal interaction and co-infection with *H.pylori* by *Isospora belli* raise the risk by more than double ($p=0.52$, OR=2.72, 95% CI=0.86-8.69). Gender was found to be a common risk factor for *H.pylori* co-infection with *Cryptosporidium* spp. and *Isospora belli*. ($p=0.099$, OR=1.97, 95% CI=0.45-8.55 & $p=0.246$, OR=1.93 95%

CI=0.49-7.66) Co-infection causes abdominal pain and diarrhoea as a main symptom. Statistically, a strongly significant association was found between coinfection of (*Cryptosporidium* spp. & *H. pylori*) and abdominal pain ($p=0.019$, OR=4.11, 95% CI=1.81-8.35) & diarrhea ($p=0.005$, OR=3.70, 95% CI=1.69-8.41).

DISCUSSION

Parasitic infections are ubiquitous throughout the world, especially in areas where HIV/AIDS is widespread (13). In this study, 52 of 70 HIV-positive patients (74.3 %) tested positive for parasite infection. The finding was higher than previous studies reported from Ethiopia (13.9%) (14), Nigeria (11.4%) (15), Cameroon (14.64%) (14, 16) and Iran (67.7%) (17). The disparity in prevalence could be explained by differences in sampling size, study population, and socioeconomic position. With regard to the species of intestinal parasites, the most common parasite detected in this study were *Cryptosporidium* spp 30 (42.8%), *Entameba histolytica* 8 (11.4%), *Giardia intestinalis* 6 (8.6%), *Hymenolepis nana* 4 (5.7%), *Schistosoma mansoni* and *Taenia saginata* 2 (2.9%). The finding was higher than previous studies reported from Iran, which showed that the prevalence of cryptosporidiosis among HIV/AIDS patients was 10.8% (18).

In HIV patients with diarrhoea, the parasite *Isospora belli* is the most common. *Isospora belli* was found in 10/70 (14.3 %) cases in this investigation. This finding is in the line of Certad et al., (19) who reported *Isospora belli* in 14 % of the cases. In contrast to other studies this reported high prevalence in Nigeria (24.3%) (20), and a low prevalence has been shown in Italy (0.6%) (21). Statistically, a strongly significant association was found between the presence of parasites and diarrhea, also between opportunistic parasites and diarrhea. In agreement with Wang et al., (22), who reported that the estimated pooled random effects ORs of *Cryptosporidium*, microsporidia and *Isospora* infection in HIV people with diarrhea compared with their controls were 4.09 (95% CI: 2.32-7.20), 4.72 (95% CI: 3.47-6.42), and 4.93 (95% CI: 3.33-7.29), respectively. The strongest associations with diarrhoea were seen in

an analysis of the prevalence of intestinal parasites stratified by HAART (highly active antiretroviral therapy) and non-HAART with significant differences. These findings are in the line of previous study of Barcelos et al., (23), who reported a significant positive correlation between intestinal parasites and the clinical status and the use of antiretroviral therapy (ART) and CD4+ lymphocyte counts.

The total prevalence of *H. pylori* was 15/70 in this study (21.4 %). This study's results are lower than earlier published study in Iran (24) which recorded 69.7%. Furthermore, it is greater than the 8.3 % rate reported by Perry et al., (25) from Romania. *H. pylori* co-existence with intestinal and opportunistic parasites is more common in low-income developing countries, and it may be connected mechanically or pathologically in HIV patients due to immune defects. This hypothesis may be supported by our findings of a statistically significant association between the presence of *H. pylori* and polyparasitism of intestinal and opportunistic parasites in HIV patients. Polyparasitism can increase the susceptibility of humans to *H. pylori* and other intestinal microbial infections. The estimated risk factors for *H. pylori* and gastrointestinal parasites are the same (26). Co-infection with *H. pylori* and intestinal parasites may have a synergistic effect, resulting in catastrophic health implications. Cryptosporidiosis co-infection with *H. pylori* was found to be (53.85 %), followed by *E. histolytica* (23.07 %), *G. intestinalis* (15.38 %), and *Isospora belli* (7.7%) with statistical significance (27). The prevalence of cryptosporidiosis co-infection with *H. pylori* (60%) and giardiasis (58%) in children was reported by Ibrahim et al., (5). The variance in prevalence rates could be attributable to variance in the study population.

Furthermore, *H. pylori* may support *Cryptosporidium* spp. and *Giardia intestinalis* colonization in the human gastrointestinal tract, which occurs when the urease enzyme produced by *H. pylori* overcomes stomach acidity (28, 29). Statistically, a strongly significant association was found between the presence of opportunistic parasites (*Cryptosporidium* spp. & *Isospora belli*) and *H. pylori*. This high level of co-infection could indicate that *H. pylori* is a

risk factor for intestinal and opportunistic parasite infection, or vice versa, but more research is needed.

Many socio-behavioral and demographic variables have been linked to *H. pylori* in the past, with conflicting results (30, 31). Animal (cow, goat, and sheep) contact was connected as one of the major sources of *H. pylori* infection in our investigation, however there was no significant relation between age, gender, education level, or animal (cow, goat, and sheep) contact (32). The results of our research revealed an association between *Isoospora belli* and *Cryptosporidium* spp. and gender, age group, education level, and animal exposure. The small sample size of our study, which could be attributed to a lack of financing, is a significant limitation. Another constraint was the lack of precise data. A sample for estimation will adequate for the capture and recapture model.

In conclusion; this study found a substantial association between *Cryptosporidium*, *Giardia intestinalis*, and *H. pylori* co-infection in 74.3 % of IPs, 21.4 % of IPs, and *H. pylori* infection, respectively. In HIV patients, *H. pylori* was found in 53.85% of those with cryptosporidiosis, 15.38 % with giardiasis, and 7.7% with isosporiasis. Our study highlighted that *Cryptosporidium parvum* was more prevalent in patients living with HIV. For efficient therapy of gastrointestinal infectious agents, HIV positive patients should be tested for cryptosporidiosis, isosporiasis, and giardiasis in addition to *H. pylori* studies. Gender, diarrhoea, abdominal pain, and polyparasitism have all been identified as risk factors for co-infection with *H. pylori*. This research sheds further light on their co-infection and the subsequent development of medications to help patients living with HIV.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the University of Tehran Ethics Committee (Number: IR.TUMS.SPH.REC.1398.096).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. UNAIDS, Fact Sheet - Global AIDS Update, 2019. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
2. UNAIDS. Country factsheets, Islamic Republic of Iran. 2019, available at: <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/islamicrepublicofiran>.
3. Laksemi DA, Suwanti LT, Mufasirin M, Suastika K, Sudarmaja M. Opportunistic parasitic infections in patients with human immunodeficiency virus/ acquired immunodeficiency syndrome: A review. *Vet World*, 2019;13(4): 716-25.
4. Radovanović Spurnić A, Brmbolić B, Stojšić Z, Pekmezović T, Bukumirić Z, Korać M, et al. The increasing prevalence of HIV/*Helicobacter pylori* co-infection over time, along with the evolution of antiretroviral therapy (ART). *Peer J*, 2017;5: e3392.
5. Ibrahim A, Ali Y, Abdel-Aziz A, El-Badry A. *Helicobacter pylori* and enteric parasites co-infection among diarrheic and non-diarrheic Egyptian children: seasonality, estimated risks, and predictive factors. *J Parasit Dis*, 2019;43(2): 198-208.
6. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research?. *Ind J Psychol Med*, 2013;35(2): 121-6.
7. Wegayehu T, Adamu H, Petros B. Prevalence of *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* species infections among children and cattle in North Shewa Zone, Ethiopia. *BMC Infect Dis*, 2013;13(1):419.
8. Adamu H, Petros B. Intestinal protozoan infections among HIV positive persons with and without Antiretroviral Treatment (ART) in selected ART centers in Adama, Afar, and Dire-Dawa, Ethiopia. *Eth J Health Develop*, 2009;23(2).

9. Garcia LS, Shimizu RY, Novak S, Carroll M, Chan F. Commercial assay for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* antigens in human fecal specimens by rapid solid-phase qualitative immunochromatography. *J Clin Microbiol*, 2003;41:209-12.
10. Sasaki K, Tajiri Y, Sata M, Fujii Y, Matsubara F, Zhao M, et al. *Helicobacter pylori* in the natural environment. *Scand J Infect Dis*, 1999;31:275-9.
11. Spano F, Putignani L, McLauchlin J, Casemore DP, Crisanti A. PCR-RFLP analysis of the *Cryptosporidium* oocysts wall protein (COWP) gene discriminates between *C. wrairi* and *C. parvum*, and between *C. parvum* isolates of human and animal origin. *FEMS Microbiol Lett*, 1997;150:209-17.
12. Pedraza-Diaz S, Amar C, Nichols GL, McLauchlin J. Nested polymerase chain reaction for amplification of the *Cryptosporidium* oocyst wall protein gene. *Emerg Infect Dis*, 2001;7:49-56.
13. Alemayehu E, Gedefie A, Adamu A, Mohammed J, Kassanew B, Kebede B, et al. Intestinal Parasitic Infections among HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy Attending Debreabor General Hospital, Northern Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *HIV AIDS (Auckl)*, 2020;28;12:647-55.
14. Gebretsadik D, Hailesiasie H, Feleke DG. Intestinal parasitosis among HIV/AIDS patients who are on anti-retroviral therapy in Kombolcha, North Central, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*, 2018;11(1):1-5.
15. Jegede EF, Oyeyi ET, Bichi AH, Mbah HA, Torpey K. Prevalence of intestinal parasites among HIV/AIDS patients attending Infectious Disease Hospital Kano, Nigeria. *Pan Afr Med J*, 2014;17:295.
16. Nkenfou CN, Nana CT, Payne VK. Intestinal parasitic infections in HIV infected and non-infected patients in a low HIV prevalence region, West-Cameroon. *PLoS ONE*, 2013;8(2):e57914.
17. Berenji F, Sarvghad M, Fata A, Hosseini Z, Elena S, Ganjbakhsh M, et al. A study of the prevalence of intestinal parasitic infection in HIV positive individuals in Mashhad, Northeast Iran. *Jundishapur J Microbiol*, 2010;3.
18. Ghafari R, Rafiei A, Tavalla M, Nashibi R, Rohangiz P, Moradi Choghakabodi P. Prevalence of *Cryptosporidium* species isolated from HIV/AIDS patients in southwest of Iran. *Comp Immun Microbiol Infect Dis*, 2021.
19. Certad G, Arenas-Pinto A, Pocaterra L. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus: clinical characterization. *Am J Trop Med Hyg*, 2003;69:217-22.
20. Nwuba CO, Okonkwo R, Abolarin O, Ogbu N, Modebelu P. Disparities in the prevalence of AIDS related opportunistic infections in Nigeria - implications for initiating prophylaxis based on absolute CD4 count. *Retrovirol*, 2012;9:147.
21. Brandonisio O, Maggi P, Panaro MA, Lisi S, Andriola A, Acquafredda A, et al. Intestinal protozoa in HIV-infected patients in Apulia, South Italy. *Epidemiol Infect*, 1999;123:457-62.
22. Wang ZD, Liu Q, Liu HH. Prevalence of *Cryptosporidium*, microsporidia and *Isospora* infection in HIV-infected people: a global systematic review and meta-analysis. *Parasites Vectors*, 2018;11:28.
23. Barcelos NB, Silva LFE, Dias RFG, Menezes Filho HR, Rodrigues RM. Opportunistic and non-opportunistic intestinal parasites in HIV/AIDS patients in relation to their clinical and epidemiological status in a specialized medical service in Goiás, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2018;60:e13.
24. Kafil HS, Jahromi FF, Hajikhani B, Pirayeh SN, Aghazadeh M. Screening for the presence of *Helicobacter pylori* in stool of HIV-positive patients. *J AIDS HIV Res*, 2011;3:85-7.
25. Cheng H, Hu F, Zhang L, Yang G, Ma J, Hu J, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and identification of risk factors in rural and urban Beijing, China. *Helicobacter*, 2009;14:128-33.
26. Moreira ED, Nassri VB, Santos RS, Matos JF, de Carvalho WA, Silvani CS, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and giardiasis: results from a study of surrogate markers for fecal exposure among children. *World J Gastroenterol*, 2005;11:2759-63.
27. Escobar-Pardo ML, de Godoy AP, Machado RS, Rodrigues D, Fagundes Neto U, Kawakami E. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and intestinal parasitosis in children of the Xingu Indian Reservation. *J Pediatrics*, 2011;118:7-105.
28. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*, 2002;347(15):1175-86.
29. David TJ, William AP. Markell and Voge's medical parasitology. 9th edn. Saunders Elsevier, New York. 2006
30. Rodrigues MN, Queiroz DM, Bezerra Filho JG, Pontes LK, Rodrigues RT, Braga LL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children from an urban community in north-east Brazil and risk factors for infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004;16(2):201-5.
31. Whary MT, Taylor NS, Feng Y, Ge Z, Muthupalani S, Versalovic J, et al. *Lactobacillus reuteri* promotes *Helicobacter hepaticus*-associated typhlocolitis in gnotobiotic B6.129P2-IL10(tm1Cgn) (IL-10(-/-)) mice. *Immunology*, 2011;133:165-78.
32. Vale FF, Vitor JM. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: does food play a role in rural and urban areas? *Int J Food Microbiol*, 2010;138:1-12.

Investigation of patients with and without anti-filamentous-actin staining patterns in terms of clinical and laboratory data in the ASMA positive population

ASMA pozitif popülasyonda anti-filamentöz-aktin boyanma paternleri olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar verileri açısından incelenmesi

Emrah SALMAN¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease characterized by increased inflammation formation in hepatocytes, which can progress to liver failure if not treated. The aim of this study was to compare patients with and without anti-F-actin staining pattern in the anti-smooth muscle antibodies (ASMA) positive population in terms of the presence of type 1 AIH using clinical and laboratory data.

Methods: The study included 240 ASMA positive patients, 120 of whom had anti-F-actin staining and 120 without. After treating HEp-20-10 cells with samples from the patients, tests were done to check for anti-filamentous-actin (F-actin) staining and ASMA positivity using indirect immunofluorescence.

Results: Antinuclear antibody (ANA) positivity was 45.8% in patients with an anti-F-actin staining pattern and 29.2% in those without ($p=0.008$). ASMA titers were higher in the anti-F-actin staining group than in the group without anti-F-actin staining ($p<0.001$). Laboratory findings showed higher AST, ALT, and

ÖZET

Amaç: Otoimmün hepatit (OIH), hepatositlerde artmış inflamasyon oluşumu ile karakterize, tedavi edilmediği takdirde karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilen kronik bir karaciğer hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı anti-düz kas antikorları (ASMA) pozitif popülasyonda anti-F-aktin boyanma paterni olan ve olmayan hastaları klinik ve laboratuvar verilerini kullanarak tip 1 OIH varlığı açısından karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 120'sinde anti-F-aktin boyanması olan ve 120'sinde olmayan 240 ASMA pozitif hasta dahil edilmiştir. HEp-20-10 hücreleri hastalardan alınan örneklerle muamele edildikten sonra, indirekt immüno Floresan kullanılarak anti-filamentöz-aktin (F-aktin) boyanması ve ASMA pozitifliğini kontrol etmek için testler yapılmıştır.

Bulgular: Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği anti-F-aktin boyanma paterni olan hastalarda %45,8 iken olmayanlarda %29,2 idi ($p=0,008$). ASMA titreleri anti-F-aktin boyanma paterni olan grupta anti-F-aktin boyanma paterni olmayan gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur

¹Ankara Bilkent City Hospital, Basic Immunology Department, Ankara, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Emrah SALMAN

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Çankaya / Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : emrahsalman85@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted : 19.08.2025

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.29939

Salman E. Investigation of patients with and without anti-filamentous-actin staining patterns in terms of clinical and laboratory data in the ASMA positive population. Turk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 451 - 462

immunoglobulin G values in the anti-F-actin group (p values <0.001 , 0.002 , and 0.006 , respectively). Among type 1 AIH patients, 60% of those with an anti-F-actin staining pattern tested positive for ANA, while only 40% of those without this pattern did ($p=0.123$). In type 1 AIH patients, the anti-F-actin staining pattern associated with greater AST, ALT, GGT, total bilirubin, and CRP (p values <0.001 , <0.001 , <0.001 , 0.015 , 0.015 , respectively), but albumin was lower ($p=0.009$). The research focused on young females aged 15 to 25 who had high levels of anti-F-actin antibodies, making up 48.7% of type 1 AIH cases. 25% of anti-F-actin-like staining patients were 15-25-year-old women. 66.6% of 15-25-year-old women had type 1 AIH. The group with anti-F-actin staining showed no link between actin titer and ANA positivity ($p = 0.210$), whereas type 1 AIH was considerably higher with a higher titer ($p<0.001$). As the ASMA titer grew, the number of patients with type 1 AIH dramatically increased ($p<0.001$). As actin titer increased, ASMA titer also considerably increased ($p<0.001$). A diagnosis of type 1 AIH was found in 20.2% of patients with anti-F-actin titers of 1/160, while 56.5% of patients with titers of 1/320 and higher had a diagnosis ($p<0.001$).

Conclusion: Anti-F-actin antibodies can be found in various diseases, including both liver and non-liver diseases, usually at low levels, but they are of great importance for the diagnosis of type 1 AIH, especially in young women.

Key Words: Autoimmune hepatitis, anti-smooth muscle antibody, actin

($p<0.001$). Laboratuvar bulguları anti-F-aktin grubunda daha yüksek AST, ALT ve immünoglobulin G değerleri göstermiştir (p değerleri <0.001 , 0.002 ve 0.006 , sırasıyla). 50 Tip 1 OİH hastaları arasında, anti-F-aktin boyanma paterni olan hastaların %60'ı ANA pozitifliği gösterirken, olmayanların oranı %40 bulunmuştur ($p=0,123$). Tip 1 OİH hastaları arasında, anti-F-aktin boyanma paterni daha yüksek AST, ALT, GGT, total bilirubin ve CRP ile ilişkili bulunmuştur (p değerleri sırasıyla $<0,001$, $<0,001$, $<0,001$, $0,015$, $0,015$), ancak albümin daha düşük bulunmuştur ($p=0,009$). Araştırma, yüksek düzeyde anti-F-aktin antikörlerine sahip olan ve tip 1 OİH vakalarının %48,7'sini oluşturan 15-25 yaş arası genç kadınlara odaklanmıştır. Anti-F-aktin benzeri boyanan hastaların %25'i 15-25 yaş arası kadınlardan oluşmuştur. 15-25 yaş arası kadınların %66,6'sında tip 1 OİH saptanmıştır. Anti-F-aktin boyaması olan grupta aktin titresi ile ANA pozitifliği arasında bir bağlantı görülmezken ($p=0.210$), tip 1 OİH'te aktin titresi daha yüksek bulunmuştur. ($p<0.001$). ASMA titresi arttıkça, tip 1 OİH'li hasta sayısı dramatik bir şekilde artmıştır ($p<0,001$). Aktin titresi arttıkça ASMA titresi de önemli ölçüde artmıştır ($p<0.001$). Anti-F-aktin titresi 1/160 olan hastaların %20,2'sine tip 1 OİH tanısı konulurken, 1/320 ve üzeri titreye sahip hastaların %56,5'ine tanı konulmuştur ($p<0,001$).

Sonuç: Anti-F-aktin antikörleri, hem karaciğer hem de karaciğer dışı hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda genellikle düşük seviyelerde bulunabilir, ancak özellikle genç kadınlarda tip 1 OİH tanısında büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hepatit, anti düz kas antikoru, aktin

INTRODUCTION

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease characterized by increased inflammation in hepatocytes, which can progress to liver failure if not

treated. The incidence is 1-2 per 100,000, and the prevalence is 11-17 per 100,000. 60% to 80% of cases are female (1). Common laboratory findings include elevated blood alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels, as well as

hypergammaglobulinemia due to immunoglobulin G (IgG) type antibodies (2). AIHs can be split into two kinds based on the autoantibodies identified in serum. Type 1 AIH is identified by the presence of antinuclear antibodies (ANA) and anti-smooth muscle antibodies (ASMA). It accounts for 80% of AIHs. ANA and/or ASMA positivity occurs in 70-80% of cases. Anti-liver antigen/liver-pancreas antigen antibodies (anti-SLA/LP) can be found in some AIH patients who do not have ANA or ASMA antibodies. This disease, termed as type 3 AIH in older literature, shares clinical characteristics with type 1 AIH and is treated accordingly. Type 2 AIH is identified by the presence of anti-liver kidney microsomal antibodies-1 (anti-LKM-1) and anti-liver cytosolic antigen-1 (anti-LC-1) antibodies. The majority of individuals with type 2 AIH are children or young adults. IgA deficiency is widespread among these patients (3). Patients with increased liver enzymes and negative viral serology should be investigated for autoimmune liver disorders using ANA, anti mitochondrial antibody (AMA), ASMA, and LKM testing. These tests should be performed using the IIF method, with kidney, stomach, and liver tissues utilized to assess AMA, ASMA, and LKM. IgG conjugate should be utilized in IIF tests, and the company's initial dilution recommendations should be considered (4).

The presence and distribution of ANA are evaluated in HEp-2 cells. However, ANA-positive samples may stain the nuclei of stomach, kidney, and liver sections (5). Although the most prevalent ANA pattern in patients with type 1 AIH is homogenous, other patterns can be found, including fine and coarse speckled. The presence of ASMA was determined in rat or mouse stomach sections. Smooth muscle cells in the tunica muscularis and lamina muscularis mucosa stain in ASMA+ stomach sections. The staining occurs in the interior section of the muscle cells and gives the appearance of "dried soil or bark". This image is quite peculiar to ASMA. It is typically accompanied by staining of contractile interglandular fibrils in the tunica mucosa. ASMA's most common target

antigen is filamentous actin (F-actin). The ASMA pattern generated by F-actin antibodies is known as "ASMA, type actin". F-actin is a microfilament in the cytoskeleton that causes linear fibrillar staining in the cytoplasm of HEp-2 cells in the presence of anti-actin antibodies. However, this image is insufficient to establish the presence of F-actin antibodies. If monkey liver is used, bile canaliculi in the liver may stain in the presence of anti-f-actin antibodies and be referred to as "bird footprints" (6).

Anti-LKM antibodies are examined in kidney sections. It is worth noting that in the presence of anti-LKM antibodies, which indicate type 2 AIHs, the rat kidney's proximal tubules are stained, but the distal tubules are not. AMA against multiple mitochondrial antigens is used to diagnose primary biliary cholangitis (6). Moreover, although antisoluble liver antigen, a nonconventional, specific, type 1 AIH marker (7), has been included in the revised scoring system as an additional parameter, the subspecificity of ASMA (e.g., antiactin ASMA) is still not included (8).

The aim of this study was to examine patients with and without anti-F-actin staining patterns in ASMA positive populations for the presence of type 1 AIH using clinical and laboratory data.

MATERIAL and METHOD

This study retrospectively reviewed the data of patients who tested positive for the ASMA pattern and were referred to the Medical Microbiology Laboratory of Ankara Bilkent City Hospital from February 2019 to July 2023. The study included 240 patients, comprising 120 with an anti-F-actin staining pattern and 120 without. Anti-F-actin staining and ASMA positivity were assessed by indirect immunofluorescence assays on HEp-20-10 cells after treatment with patient sera throughout testing. In cases of duplicate samples from the same patient, only the initial serum sample was incorporated into the study, while the subsequent samples were excluded. Individuals below the age of 18 were omitted. Clinical data encompassing patient

age, gender, and diagnosis were gathered. The ANA IIF test was conducted on the identical slide utilizing a kit (Euroimmun AG, Lubeck, Germany) that included Hep-20-10/liver/kidney/stomach tissues. This kit also facilitated the investigation of the existence of AMA, LKM, and ASMA. Scanning was conducted using an initial dilution of 1:100 as advised by the manufacturer. The fluorescence intensity at the screening dilution was qualitatively assessed, ranging from 1 positive (1/100) to 4 positive (1/3200), utilizing a EUROSTAR III fluorescent microscope at 40x magnification. The localization of ASMA with F-actin specificity was demonstrated through its distinctive fluorescence pattern: in the stomach, the muscularis mucosa and the vascular axis of the lamina propria of the gastric mucosa were stained; in the liver, the submembrane actin of hepatocytes exhibited the classic “honeycomb” pattern; in the kidney, the walls of blood vessels, as well as intracellular fibrils of renal tubules and mesangial cells of the glomerulus, were stained.

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 for Windows (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) was employed for statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was employed to determine the normal distribution of the data. Non-normally distributed numerical variables were presented as median, while normally distributed numerical variables were given as mean and standard deviation. The t-test for independent samples was employed to assess numerical variables exhibiting normal distribution, whereas the Mann-Whitney U test was utilized for numerical variables lacking normal distribution in two-group comparisons. The Chi-square test or Fisher’s exact test was employed for the comparison of categorical data, as appropriate. In statistical analyses, a *p*-value of 0.05 considered significant.

The study was approved by the Ankara Bilkent City Hospital Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 12.07.2023 and Number: E2-23-4480). The research was performed in compliance with the Declaration of Helsinki and publishing ethics.

RESULTS

In our study population, 57.9% of ASMA-positive patients with and without anti-F-actin staining pattern were female. The mean age of males and females was 50 ± 19.1 and 52.1 ± 18.6 years, respectively. 134 (55.8%) patients were from gastroenterology, 77 (32%) from internal medicine, 13 (5.4%), 10 (4.1%) from intensive care, and 6 (2.5%) from neurology. While 64.2% of patients with an anti-F-actin staining pattern were female, 51.7% of patients without an anti-F-actin staining pattern were female ($p=0.050$). In addition, the mean age of the first group was 49 ± 20.3 years, while the mean age of the second group was 53.5 ± 17 years ($p = 0.065$). ANA positivity was present in 45.8% of patients with an anti-F-actin staining pattern, while ANA positivity was present in 29.2% of patients without an anti-F-actin staining pattern ($p=0.008$). ASMA titers were higher in the group with the anti-F-actin staining pattern compared to the group without the anti-F-actin staining pattern ($p<0.001$). When comparing laboratory data between the two groups, AST, ALT, and immunoglobulin G levels were higher in the anti-F-actin staining pattern group (*p*-values <0.001 , 0.002 , and 0.006 , respectively) (Table 1).

We compared patients diagnosed with autoimmune hepatitis from the groups with and without anti-F-actin staining patterns. 68.3% of the group with the anti-F-actin staining pattern were female, while 65% of the other group were female ($p=0.797$). The mean age of the patients with the anti-F-actin staining pattern was 47 ± 22.2 years, while the mean age of the other group was 54 ± 15.9 years ($p=0.209$).

Of the patients diagnosed with type 1 AIH, 61% of patients with an anti-F-actin staining pattern were ANA-positive, while 40% of patients without an anti-F-actin staining pattern were ANA-positive ($p=0.123$). In the patients diagnosed with type 1 AIH, AST, ALT, GGT, total bilirubin, and CRP were higher in the group with the anti-F-actin staining pattern than in the other group (*p*-values <0.001 , <0.001 , <0.001 , 0.015 , 0.015 , respectively),

while albumin was lower ($p=0.009$). (Table 2).

The study focused on young females aged 15 to 25 years who had high levels of anti-F-actin antibodies, making up 48.7% of type 1 AIH

cases. Female patients aged 15-25 years also comprised 25% of the total number of patients with anti-F-actin-like staining. 66.6% of females aged 15-25 years were diagnosed with type 1 AIH.

Table 1. Baseline clinical and laboratory data of ASMA positive patients with and without anti-f-actin-like staining

	Patients with anti-F-actin-like staining	Patients without anti-F-actin-like staining	<i>p</i> value
Demographic			
Female, n (%)	64.2%	51.7%	0.050
Age, years	49±20.3	53.5±17	0.065
ANA positivity (%)			
ANA (+)	45.8%	29.2%	0.008
ANA (-)	54.2%	70.8%	
ASMA titers (n,%)			
1 positive	45 (37.7%)	104 (86.7%)	<0.001
2 positive	44 (36.7%)	14 (11.7%)	
3 positive	25 (20.8%)	0	
4 positive	6 (5%)	2 (1.7%)	
AIH			
Presence of AIH	41 (34.2%)	20 (16.7%)	0.002
Absence of AIH	79 (65.8%)	100 (83.3%)	
Laboratory data			
AST (U/L)	34 (5-1720)	26 (3-979)	<0.001
ALT (U/L)	45 (6-1357)	30 (5-507)	0.002
ALP (U/L)	97 (37-986)	92 (37-694)	0.298
GGT (U/L)	56.5 (6-1081)	34 (6-623)	0.052
Neutrophils ($\times 10^9/L$)	7.25 (0.460-14.6)	6.98 (2.04-22.1)	0.997
Albumin (g/L)	42.5 (20.3-55.5)	44 (16.6-51.9)	0.117
Total bilirubin (mg/dL)	0.640 (0.120-17.8)	0.600 (0.230-19.3)	0.246
CRP (mg/L)	10.3 (3-85)	15.5 (2-140)	0.062
ESR (mm/h)	20 (3-85)	15.5 (2-140)	0.101
Ig M (g/L)	1.14 (0.203-6.75)	1.04 (0.181-2.93)	0.396
Ig G (g/L)	14.1 (6.18-79.2)	12.6 (2.19-43.5)	0.006
Ig A (g/L)	2.41 (0.06-9.8)	2.29 (0.50-14)	0.337

Table 2. Baseline clinical and laboratory data of autoimmune hepatitis patients with anti-F-actin-like staining and without anti-f-actin-like staining

	Autoimmune hepatitis patients with anti-F-actin-like staining	Autoimmune hepatitis patients without anti-F-actin-like staining	<i>p</i> value
Demographic			
Female, n (%)	68.3%	65%	0.797
Age, years	47±22.2	54±15.9	0.209
ANA positivity (%)			
ANA (+)	39%	61%	0.123
ANA (-)	60%	40%	
Laboratory data			
AST (U/L)	148 (12-1720)	25.5 (10-65)	<0.001
ALT (U/L)	189 (11-1357)	25.5 (8-65)	<0.001
ALP (U/L)	140 (37-584)	89.5 (57-171)	0.054
GGT (U/L)	107 (9-1081)	22 (11-157)	<0.001
Neutrophils (×10 ⁹ /L)	7.15 (0.460-14.6)	6.52 (2.22-15.2)	0.585
Albumin (g/L)	40.3 (20.3-50.5)	44 (20.1-49.4)	0.009
Total bilirubin (mg/dL)	1.34 (0.255-17.8)	0.740 (0.420-2.30)	0.015
CRP (mg/L)	12.2 (0.500-153)	1.19 (0.500-50.2)	0.015
ESR (mm/h)	26.5 (4-85)	18 (3-73)	0.313
Ig M (g/L)	1.10 (0.213-6.75)	0.991 (0.418-2.93)	0.644
Ig G (g/L)	18.6 (7.38-40.5)	13.3 (4.53-43.5)	0.052
Ig A (g/L)	2.59 (1.03-9.8)	1.99 (1.10-8.16)	0.265

In the group with the anti-F-actin staining pattern, there was no significant correlation with ANA positivity as the actin titer increased ($p=0.210$), while the presence of type 1 AIH was significantly higher with increasing titer ($p<0.001$). Also, in the overall group of patients, the number of people with type 1 AIH was significantly higher as the ASMA titer increased ($p<0.001$). In addition, ASMA titer increased significantly as actin titer increased ($p<0.001$). While 20.2% of patients with anti-F-actin titers of 1/160 had a diagnosis of type 1 AIH, 56.5% of patients with titers of 1/320 and higher had a diagnosis of type 1 AIH, and high anti-F-actin titers were associated with type 1 AIH ($p<0.001$).

The ANA patterns in the group with anti-F-actin staining patterns were mixed pattern 10%, speckled

pattern (AC 4/5) 22.5%, homogeneous pattern (AC-1) 6.6%, nucleolar pattern (AC 8/9/10), 4.1%, DFS pattern (AC-2) 0.9%, and envelope pattern (AC-11/12) 2.5%, and ANA positivity was detected in 46.6% of patients. In the group without anti-F-actin staining pattern, ANA patterns were mixed pattern 5.8%, speckled pattern (AC-4/5) 12.5%, homogeneous pattern (AC-1) 1.6%, nucleolar pattern (AC-8/9/10) 7.5%, nuclear dotted pattern (AC-6/7) 0.9%, and envelope pattern (AC 11/12) 0.8%, and ANA positivity was detected in 29.1% of patients. LKM and AMA positivity were not found in our patients.

The distribution of diseases in the group with and without F-actin staining pattern are given in Table 3 and Table 4, respectively.

Table 3. Distribution of diseases in the group with the anti-F actin like staining pattern

Disease	Number
Type 1 AIH	41
Other liver problems (such as liver cirrhosis, HBV hepatitis, liver abscess, hepatosteatosi, or high liver function tests)	22
Chronic renal failure	9
Malignity	7
Diabetes	6
Infections (such as bronchitis, acute gastroenteritis, or pneumonia)	5
Interstitial lung disease	3
Stroke	3
Ulcerative colitis	3
Chronic gastritis	3
Other diagnoses (such as Amyloidosis, eosinophilia, hypothyroidism, vertigo, urticaria, rheumatoid arthritis, or chronic obstructive pulmonary disease)	7
Non-specific symptoms such as headache, abdominal pain, and joint pain.	11

Table 4. Distribution of diseases in the group without anti-f actin-like staining pattern

Disease	Number
Other liver diseases (such as liver cirrhosis, HBV hepatitis, hepatosteatosi, increased liver function tests)	29
Type 1 AIH	20
Malignity	7
Chronic renal failure	4
Chronic obstructive pulmonary disease	4
Diabetes	3
Infection (such as acute gastroenteritis, HIV, osteomyelitis)	3
Hypothyroidism	3
Celiac disease	2
Other diagnoses (such as acute pancreatitis, atherosclerotic heart disease, atrophic gastritis, anemia, dermatitis, deep vein thrombosis, Guillain-Barre syndrome, pituitary adenoma, idiopathic thrombocytopenic purpura, proteinuria, pulmonary hypertension, cystic fibrosis, urticaria, ulcerative colitis, gallstones, and heart failure.)	16
Non-specific symptoms such as headache, abdominal pain, arthralgia, and dyspepsia	29

DISCUSSION

ASMA, which is directed against the actin protein, is a diagnostic marker for AIH type 1 (9). AIH type 1 is a rare disease. To address this issue, we conducted a single-center study to assess the diagnostic usefulness of anti-F-actin antibodies. The biological starting point was to determine the existence of ASMA, which reacts specifically against actin. The measurement of anti-F-actin is critical for further characterizing ASMA. However, no “gold standard” approach is currently available. Presumably this is one of the reasons why most centers continue to employ ASMA reactivity in rodent stomachs (10).

AIH was enhanced when only young females were considered alone: 66.6% of the 15- to 25-year-old women studied (with anti-F-actin antibodies) suffered from type 1 AIH. When looking at the levels of anti-F-actin antibodies, high levels ($\geq 1/640$) were more likely to be linked to type 1 AIH, while low levels ($\leq 1/160$) were more often found in conditions that are not AIH. These data were similar to a multicenter study conducted in France (11).

IIF is a fundamental component of the immunoserology of AIH and is the standard technique for detecting non-organ-specific autoantibodies, such as ASMA, as recently delineated in a consensus statement (12). Nevertheless, the interpretation of the immunofluorescence patterns is contingent upon the observer's experience, particularly in the assessment of ASMA reactivity. A significant number of laboratories are not accustomed to defining ASMA patterns, as our laboratory is (13,14). The ASMA-tubular/glomerular pattern is highly predictive of type 1 AIH, with a sensitivity of approximately 80% and a specificity exceeding 90%. Conversely, the ASMA-vascular pattern is regarded as less specific (15). The immunomorphological expression of an autoreaction targeting F-actin is the ASMA-tubular/glomerular pattern, as previously demonstrated (13). Consequently, a diagnostic instrument that is

both dependable and user-friendly for the detection of anti-F-actin reactivity would be highly beneficial in the context of the diagnosis of type 1 AIH (16).

However, the type 1 AIH specific target of ASMA that is responsible for the VGT pattern remains elusive (17). Nevertheless, numerous studies indicate that ASMA may be targeting actin in its polymerized filamentous form, rather than its monomeric G actin form, through the VGT pattern. Nevertheless, purified F-actin does not react with approximately 20% of AIH-specific ASMA-positive cases, and anti-F-actin positivity is observed in diseases that are distinct from type 1 AIH (12,18, 19). ASMA are not specific to AIH, as they have been reported in advanced liver disease of other etiologies, infectious diseases, and rheumatic disorders, similar to ANA (20). However, in our laboratory, ASMA is exclusively reported as either actin or non-actin. Regrettably, we are unable to provide a report of ASMA based on vascular, glomerular, or tubular staining.

In accordance with a previous retrospective study, approximately 20% of type 1 AIH patients who were ASMA positive lacked anti-F-actin reactivity (21). Nevertheless, a study found a highly significant correlation between anti-F-actin antibody and ASMA-T/G, which further confirms the ASMA-T/G pattern's actin specificity, its strong association with type 1 AIH, and its significant diagnostic value (22). AIH was present in 34.2% of the patient group with anti-F-actin-like staining in our study, while it was present in 16.7% of the patient group without anti-F-actin staining ($p=0.002$).

The presence of anti-F-actin antibodies in a study of type 1 autoimmune hepatitis patients was linked to elevated IgG levels, yet it did not correlate with any other clinical, laboratory, histological, or immunogenetic parameters, indicating it does not delineate a specific subset of the disease among type 1 autoimmune hepatitis patients (22). This observation differs from that of Czaja et al., who identified a substantial association between anti-

actin reactivity and the HLA-B8 and DR3 alleles, correlating with a poorer prognosis (18). The elevated prevalence of HLA DR3 in North American patients, coupled with the diverse methodologies employed to identify anti-actin reactivities, may elucidate this inconsistency (23). The kinetics of anti-F-actin antibody emergence and decline during therapy and follow-up align with a recent research (24). In our investigation, laboratory data comparisons between the two groups revealed elevated AST, ALT, and immunoglobulin G levels in the group exhibiting the anti-F-actin staining pattern. Patient follow-up was not conducted in our study.

In a study, with respect to anti-F-actin antibody titers, 58% of patients with levels of 1/640 or higher had type 1 AIH, whereas 22% did not ($p<0.0001$) (17). In our study, while 20.2% of patients with anti-F-actin titers of 1/160 had a diagnosis of type 1 AIH, 56.5% of patients with titers of 1/320 and higher had a diagnosis of type 1 AIH, and high anti-F-actin titers were associated with AIH ($p<0.001$), and these data are consistent with our study.

ANA, the first autoantibody associated with AIH (25), is easily identifiable and exhibits a nuclear staining in the kidney, stomach, and liver sections. The pattern is typically homogeneous, particularly in the liver, with a coarsely or finely speckled pattern occurring less frequently (26). HEp2 cells, which are distinguished by their prominence of nuclei, should be employed to obtain a more precise specification of the nuclear pattern. Nevertheless, they should not be employed for screening purposes due to their high positivity rate in healthy adult and pediatric populations (27,28). In AIH, the target antigens of ANA are not entirely defined and are heterogeneous.

The presence of novel methodologies employing recombinant nuclear antigens and immunoassays is anticipated to enhance the characterization of ANA target antigens, while simultaneously evaluating their diagnostic specificity and potential involvement in the pathophysiology of type 1 autoimmune hepatitis (29). The mechanism behind

ANA generation in AIH remains unclear, however it has been associated with the release of nuclear components due to hepatocyte injury and/or a breakdown of B cell tolerance to certain nuclear components (30). Antinuclear antibodies (ANA) are found not only in various autoimmune disorders, including systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren syndrome, and systemic sclerosis, but also, at low titers, in patients with viral hepatitis, drug-induced hepatitis, and both alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease; therefore, while regarded as diagnostic markers, ANA lack specificity for autoimmune hepatitis (AIH).

In a previous study including anti-F-actin antibodies, twenty-eight patients exhibited liver illness, including viral hepatitis C. Other disorders were also linked to these antibodies. Connective tissue diseases (e.g., systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis) accounted for 20 cases (12%), along with autoimmune endocrine disorders (e.g., thyroiditis, pernicious anemia) and inflammatory bowel diseases (e.g., Crohn's disease, celiac disease) (11). In our study, 34.1% of patients were diagnosed with type 1 autoimmune hepatitis (AIH), 18.3% with various hepatic disorders, and 7.5% with autoimmune conditions including type 1 diabetes, celiac disease, pernicious anemia, rheumatoid arthritis, idiopathic thrombocytopenic purpura, and ulcerative colitis.

We also found anti-actin antibodies in patients with ulcerative colitis, as well as celiac disease. Our results agree with those published in a previous study (31). Using both ELISA and IIF on fibroblast cells, 46% of patients with celiac disease presented antimicrofilament antibodies (IgA). Moreover, in another study, they described two cases of adults with celiac disease with an atypical antibody pattern: no antiendomysium or antigliadin could be found in their sera, but the authors detected antithyroid antibodies and anti-gastric parietal cells as well as antiactin antibodies (32). It is well known that hepatitis may be associated with celiac disease,

autoimmune thyroiditis, or pernicious anemia. The results of our study are in line with these findings.

Our study's limitations include the fact that it was a single-center study, vessel, tubule, and glomerulus evaluation was not possible during ASMA evaluation, there were no anti-LKM positive individuals, and we only had patients with type 1 AIH.

In conclusion, anti-F-actin antibodies can be found in numerous disease settings, including both liver and nonliver diseases, although mainly at low levels, but they are of significant interest to the diagnosis of type 1 AIH, particularly in young women.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Ankara Bilkent City Hospital Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 12.07.2023 and Number: E2-23-4480).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. *Pediatrics*, 2015;136(5):e1237-48.
2. Wang G, Tanaka A, Zhao H, Jia J, Ma X, Harada K, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int*, 2021;15(2):223-57.
3. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: Current status and future directions. *Gut Liver*, 2016;10(2):177-203.
4. Zorzi G, Pokem PN, Dahlqvist G, Délire B, Lanthier N, Starkel P, et al. Evaluation of a ten-antigen immunodot test in autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis: Lessons learned for a tertiary care academic hospital. *Diagnostics (Basel)*, 2024;14(17):1882.
5. Gür Vural D, Tanrıverdi Çaycı Y, Bıynk İ, Bilgin K, Birinci A. Evaluation of immunoblotting test results in patients with positive antinuclear antibodies. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2021; 78(4): 443 - 50.
6. Flikshteyn B, Amer K, Tafesh Z, Pyrsopoulos NT. Diagnosis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*, 2024;28(1):37-50.
7. Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Büschenfelde KH, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet*, 2000;355(9214):1510-5.
8. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*, 1999;31(5):929-38.
9. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol*, 2022;19(2):158-76.
10. Cançado EL, Vilas-Boas LS, Abrantes-Lemos CP, Novo NF, Porta G, Da Silva LC, et al. Heat serum inactivation as a mandatory procedure for antiactin antibody detection in cell culture. *Hepatology*, 1996;23(5):1098-104.
11. Chretien-Leprince P, Ballot E, Andre C, Olsson NO, Fabien N, Escande A, et al. Diagnostic value of anti-F-actin antibodies in a French multicenter study. *Ann N Y Acad Sci*, 2005;1050:266-73.
12. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*, 2004;41(4):677-83.
13. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Serum autoantibodies in clinical practice. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022;63(2):124-37.
14. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of autoimmune hepatitis-cellular and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2021;22(24):13578.
15. Toh BH. Anti-cytoskeletal autoantibodies: Diagnostic significance for liver diseases, infections and systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity*, 1991;11(2):119-25.
16. Dalekos GN, Papatheodoridis GV, Koskinas J, Goulis I, Rigopoulou EI, Tiniakos D. Hellenic Study Group for Autoimmune Liver Diseases of HASL. Hellenic Association for the Study of the Liver (HASL): Revised clinical practice guidelines for autoimmune hepatitis. *Ann Gastroenterol*, 2024;37(6):623-654.
17. Mahto M, Rai N, Dey S, Kumar R. Anti-F-actin antibody positivity on indirect immunofluorescence assay following Chinese and alternative medicine therapy: A Case Report. *J Lab Physicians*, 2022;15(2):311-5.

18. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 1996;24(5):1068-73.
19. Toh BH. Diagnostic autoantibodies for autoimmune liver diseases. *Clin Transl Immunology*, 2017;6(5):e139.
20. Wang CR, Tsai HW. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol*, 2022;28(23):2527-45.
21. Muratori P, Muratori L, Agostinelli D, Pappas G, Veronesi L, Granito A, et al. Smooth muscle antibodies and type 1 autoimmune hepatitis. *Autoimmunity*, 2002;35(8):497-500.
22. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ*, 2023;380:e070201.
23. Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, Pappas G, Maccariello S, Cassani F, et al. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World J Gastroenterol*, 2005;11(12):1862-6.
24. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol*, 1999;30(3):394-401.
25. Galaski J, Weiler-Normann C, Schakat M, Zachou K, Muratori P, Lampalzer S, et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. *J Hepatol*, 2021;74(2):312-20.
26. Andrade LEC, Damoiseaux J, Vergani D, Fritzler MJ. Antinuclear antibodies (ANA) as a criterion for classification and diagnosis of systemic autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun*, 2022;5:100145.
27. Ge Q, Gu X, Yu W, Zhang G, Liang W, Li M, et al. Antinuclear antibodies in healthy population: Positive association with abnormal tissue metabolism, inflammation and immune dysfunction. *Int Immunopharmacol*, 2022;113(Pt A):109292.
28. Mejdoub S, Hachicha H, Gargouri L, Feki S, Mahfoudh A, Masmoudi H. Antinuclear antibodies in children: Clinical signification and diagnosis utility. *Tunis Med*, 2021;99(10):982-4.
29. Dalekos GN, Gatselis NK. Autoimmune serology testing in clinical practice: An updated roadmap for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Eur J Intern Med*, 2023;108:9-17.
30. Nastasio S, Mosca A, Alterio T, Sciveres M, Maggiore G. Juvenile autoimmune hepatitis: Recent advances in diagnosis, management and long-term outcome. *Diagnostics (Basel)*, 2023;13(17):2753.
31. Granito A, Muratori P, Cassani F, Pappas G, Muratori L, Agostinelli D, et al. Anti-actin IgA antibodies in severe coeliac disease. *Clin Exp Immunol*, 2004;137(2):386-92.
32. Boutzios G, Koukouliti E, Goules AV, Kalliakmanis I, Giovannopoulos I, Vlachoyiannopoulos P, et al. Hashimoto thyroiditis, anti-parietal cell antibodies: Associations with autoimmune diseases and malignancies. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022;13:860880.

Social policies in health services in terms of age discrimination and for the elderly individuals

Sağlık hizmetlerinde yaşlı ayrımcılığı ve yaşlılara yönelik sosyal politikalar

Harika ŞEN¹ (ID), Abide AKSUNGUR² (ID)

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to measure the attitudes of nurses working at the Health Care Services Directorate of a public hospital in Ankara towards ageism, to determine which sociodemographic variables influence these attitudes, and to map the perceptions, values, and biases that nurses hold in care processes for elderly individuals. Based on the findings, the study aims to provide a basis for awareness, training, and policy development studies against ageism.

Methods: This descriptive and cross-sectional study was conducted with nurses providing patient care services in a public hospital in Ankara. According to a 95% confidence level and 5% margin of error, the minimum sample size was determined to be 322 participants. Data were collected online via Google Forms between January 30 and February 28, 2025. Data collection tools included a sociodemographic information form and the Ageism Attitude Scale developed by Vefikuluçay (2008). The scale consists of three sub-dimensions, and high scores indicate positive attitudes towards elderly

ÖZET

Amaç: Bu araştırmanın amacı, Ankara'da bir kamu hastanesinde Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürlüğü'nde görev yapan hemşirelerin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumlarını ölçmek, bu tutumların hangi sosyodemografik değişkenlerden etkilendiğini belirlemek ve hemşirelerin yaşlılara yönelik bakım süreçlerinde sahip oldukları algı, değer ve önyargıların haritasını çıkarmaktır. Çalışma, elde edilen bulgular doğrultusunda yaşlı ayrımcılığına yönelik farkındalık, eğitim ve politika geliştirme çalışmalarına zemin oluşturmayı hedeflemektedir.

Yöntem: Bu tanımlayıcı ve kesitsel çalışma, Ankara'da bir kamu hastanesinde hasta bakım hizmeti sunan hemşirelerle yürütülmüştür. %95 güven düzeyi ve %5 hata payına göre örneklem büyüklüğü en az 322 kişi olarak belirlenmiştir. Veriler, 30 Ocak-28 Şubat 2025 tarihleri arasında Google Forms aracılığıyla çevrim içi toplanmıştır. Veri toplama araçları; sosyodemografik bilgi formu ve Vefikuluçay (2008) tarafından geliştirilen Yaşlı Ayrımcılığı Tutum Ölçeği'dir. Ölçek üç alt boyuttan oluşmakta olup, yüksek puanlar yaşlılara yönelik olumlu tutumu göstermektedir. Veriler SPSS 26.0 programı ile

¹University of Health Sciences, Gülhane Vocational School of Health Services, Department of Health Care Management, Ankara, Türkiye

²Altındağ District Health Directorate, Ankara, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Harika ŞEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Meslek Yüksekokulu, Altındağ / Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : harika.sen@sbu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 10.07.2025

Kabul Tarihi / Accepted : 01.09.2025

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.21957

Şen H, Aksungur A. Social policies in health services in terms of age discrimination and for the elderly individuals. Turk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 463 - 474

individuals. Data were analyzed using SPSS 26.0; normal distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk test, and appropriate parametric and non-parametric tests were applied.

Results: The findings of the study show that nurses generally display a positive attitude towards elderly individuals. Perceptions regarding care processes for the elderly differed depending on demographic variables such as education level, years of experience, and age. These findings indicate that sensitivity to ageism in health services still has room for improvement.

Conclusion: The study revealed that nurses' attitudes towards elderly individuals play a critical role in providing health services in a manner that respects human dignity. It was concluded that ageism is not limited to individual attitudes but is also influenced by institutional culture and administrative structures. Therefore, it is important that ageing-related content should be strengthened in nursing education, in-service training should be restructured on the basis of ethical awareness, and social policies centred on elderly rights should be implemented.

Key Words: Age discrimination, health policy, social policy, nursing

analiz edilmiş; normal dağılım Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş, uygun parametrik ve non-parametrik testler uygulanmıştır.

Bulgular: Araştırma kapsamında hemşirelerin yaşlı bireylere yönelik genel olarak olumlu bir tutum sergiledikleri görülmektedir. Yaşlı bireylerin bakım süreçlerine yönelik algılar, hemşirelerin eğitim durumu, deneyim süresi ve yaş gibi demografik değişkenlerine bağlı olarak farklılık göstermiştir. Bu bulgular, sağlık hizmetlerinde yaş ayrımcılığına karşı duyarlılığın hâlâ gelişime açık olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç: Bu çalışma hemşirelerin yaşlı bireylere yönelik tutumlarının sağlık hizmetlerinin insan onuruna yakışır biçimde sunulmasında kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Yaş ayrımcılığının sadece bireysel tutumlarla sınırlı kalmadığı, aynı zamanda kurum kültürü ve idari yapılardan da etkilendiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle hemşirelik eğitiminde yaşlılık temalı içeriklerin güçlendirilmesi, hizmet içi eğitimlerin etik farkındalık temelli yeniden yapılandırılması ve yaşlı haklarını merkeze alan sosyal politikaların uygulanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı ayrımcılığı, sağlık politikası, sosyal politika, hemşirelik

INTRODUCTION

Throughout human history, old age has been both a key to experience and a criterion for exclusion. While elderly individuals are sanctified in some societies, this sanctity has been replaced by invisibility with modernisation. In the face of increasingly youthful cultural ideals, old age is often defined as a “burden” that has lost its productivity, which fuels ageism (1,2).

Elderly individuals care is a continuous support process provided to compensate for the decline in physical, cognitive, and social functions of individuals as they age (3). This care process is not limited to managing chronic diseases, but also encompasses comprehensive services that enable the Elderly individuals to continue their daily activities, protect them from social isolation, and enhance their quality of life (4). The primary goal in elderly individuals care is to ensure that individuals live a dignified life

in later life by preserving their independence for as long as possible (5).

In this context, nurses play a crucial role as healthcare professionals who are in the most direct contact with elderly individuals. Elderly individuals care is a process that challenges not only the technical knowledge and skills of nurses but also their emotional endurance (6). Studies have revealed that nurses who provide long-term care to elderly individuals experience high levels of psychological burden, which can lead to burnout, empathy fatigue, and decreased job satisfaction (7). Additionally, some studies suggest that nurses may be prone to ageism due to time pressure, communication difficulties, and social prejudices in caring for elderly individuals (8). Therefore, the ageism scale stands out as a crucial tool for objectively assessing nurses' attitudes towards elderly individuals.

The Concept of Old Age and Age Discrimination

The term ageism was first used in 1969 by Gerontologist Robert Butler, the head of the National Institute on Ageing in the United States. "While ageism is a situation encountered in every period of human life, ageism occurs starting from the age at which the status of elderly is given to the individual by society" (9). Butler defined ageism as a term that can be turned into action against elderly individuals, like racial discrimination and gender discrimination (9). The effects of this demographic change, known as population ageing, manifest in various ways in societies (9). According to academic sources, the areas where prejudices against elderly individuals are felt most intensely are: business life, family relations, social interactions, sexuality and health services. In addition, it is stated that the physical, cognitive and psychological changes that occur with ageing increase the risk of elderly individuals encountering discriminatory attitudes (10).

The steady rise in Turkey's elderly population has become a critical concern for social policy makers, given its implications for healthcare, welfare, and long-term care systems. According to the data of

the Turkish Statistical Institute (TURKSTAT), the rate of individuals over the age of 65 reached 10.2% in 2023 (11). However, this demographic transformation has not been accompanied by sufficient institutional support or social sensitivity. In the modern world, factors such as changing family structures, the increasing presence of women in business, and migration contribute to the loneliness and neglect of elderly individuals (12). Although research indicates that young individuals generally have favourable attitudes towards the elderly individuals, it has been noted that these attitudes are shaped by experience and knowledge, and that, in particular, care program or nursing students exhibit a more positive approach (13, 14). However, positive attitudes are not enough to eliminate structural inequalities. Due to the fact that elderly individuals are still not taken seriously enough in health services, they are marginalised in the workforce and left in a passive position in social assistance (15).

In this context, ageism should be discussed not only at the individual perception level but also at the systemic and cultural level. Studies that question the place of elderly individuals in society should be conducted through the joint efforts of multidisciplinary fields, such as ethics, law, sociology, and social services, rather than focusing solely on gerontology. In Turkey, most social services for the elderly individuals are still provided on a daily basis, and elderly individuals are directed either to financial support or institutional care (16). This situation disregards the preferences of individuals and reduces them to "passive objects that need to be protected".

MATERIAL and METHOD

Population and Universe

This descriptive study was conducted among nurses working in the Nursing Services Department of a tertiary-level hospital providing healthcare services in Ankara, Türkiye. The study population consisted

of nurses actively involved in direct patient care at the time of the ethical approval application, totalling 1,999 individuals.

The sample size was calculated based on a 95% confidence level and a 5% margin of error, resulting in a minimum required sample size of 322 nurses. Participants were selected using the convenience sampling method, taking into account accessibility and voluntary participation. As a result, data were collected from a total of 326 nurses, meeting the minimum sample requirement for representativeness.

Data Collection Tools

In this study, data were collected using a structured questionnaire composed of two main sections. The first section included a set of questions developed to obtain participants' sociodemographic and family-related characteristics. These included variables such as age, gender, marital status, parental status, educational level, the number of individuals aged 65 and over residing in the household, and the number of living grandparents. These variables were used to explore their potential associations with participants' attitudes toward older adults. The second section of the questionnaire consisted of the Ageism Attitude Scale - Short Form (AAS-SF), developed by Vefikuluçay Yılmaz (2008) (17). The scale consists of 23 self-report items and is structured around three subscales:

- Restricting the Life of the Elderly individuals (Items: 1, 5, 12, 14, 17, 19, 21, 22, 23): reflects beliefs and perceptions about limiting older adults' participation in social life.
- Positive Discrimination Towards the Elderly individuals (Items: 2, 4, 6, 7, 8, 9, 13, 20): assesses positive, protective, or supportive attitudes toward elderly individuals.
- Negative Discrimination Towards the Elderly individuals (Items: 3, 10, 11, 15, 16, 18): captures endorsement of negative stereotypes and discriminatory beliefs against older adults.

The scale uses a 5-point Likert-type rating ranging from 1 (Strongly disagree) to 5 (Strongly agree).

Responses to positive attitude items (Items: 2, 4, 6, 7, 8, 9, 13, 20, 23) are scored directly. In contrast, negative attitude items (Items: 1, 3, 5, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22) are reverse-coded.

The total score ranges from 23 to 115, with higher scores indicating more positive and inclusive attitudes toward older adults. Lower scores reflect more negative and discriminatory perspectives.

Data Collection

The data were collected through an online survey administered via Google Forms. Conducting the survey online was deemed the most appropriate method, as nurses in the study setting work within a rotating shift system, which poses significant challenges in terms of reaching participants consistently in person. The online format not only facilitated accessibility for participants regardless of their working hours but also enhanced the practicality of data collection by minimizing disruptions to clinical duties. The survey link was distributed electronically to nurses working at a tertiary-level public hospital in Ankara, Türkiye. Participation was voluntary and anonymous. Prior to accessing the questionnaire, participants were informed about the study's purpose and provided informed consent. The data collection process ensured confidentiality and allowed participants to complete the questionnaire at their convenience.

Data Analysis

Data were screened for missing values and normality prior to the primary analyses. Descriptive statistics (frequency, percentage, mean, and standard deviation) were used to summarize participants' sociodemographic characteristics and total and subscale scores on the Ageism Attitude Scale - Short Form (AAS-SF).

To assess the relationships among the independent variables, Spearman correlation analysis was performed. The internal consistency reliability of the AAS-SF was evaluated using Cronbach's alpha coefficient. The assumptions of multicollinearity were

tested through correlation coefficients, tolerance, and variance inflation factor (VIF) values.

Hierarchical multiple regression analysis was conducted in order to determine the predictors of attitudes toward ageism. In the first step (Model 1), demographic and family-related variables (age, gender, marital status, parental status, and educational level) were entered. In the second step (Model 2), household-related variables (the number of cohabiting older adults and the number of living grandparents) were added. The change in explained variance (ΔR^2) between the models was examined, and statistical significance was evaluated at the $p < 0.05$, $p < 0.01$, and $p < 0.001$ levels. All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics version 26.

This study has several limitations that should be considered when interpreting the results. The research was conducted in a single tertiary-level hospital in Ankara, and data were collected from nurses working in that setting. Therefore, the findings may not be generalizable to nurses working in other institutions or regions. Additionally, convenience sampling was employed, which means that participants were selected based on their accessibility and willingness to participate. While the sample size was sufficient, the non-random nature of the sample may have influenced the diversity of perspectives represented.

Another limitation is that the data were collected through self-report questionnaires. Participants may have responded in ways they believed to be more socially acceptable, especially given the sensitive nature of the topic. Additionally, since the study was cross-sectional, it reflects attitudes at a single point in time and does not permit conclusions about causality.

Despite these limitations, the study offers meaningful insight into nurses' attitudes toward older adults. By utilizing a valid and reliable scale and focusing on a subject that has received limited attention in the national context, this research provides a valuable foundation for future studies and

practical interventions aimed at addressing ageism in healthcare.

The study was approved by the Çankırı Karatekin University Ethics Committee for Science, Mathematics and Social Sciences (Date: 06.11.2024 and Number: 43).

RESULTS

As shown in Table 1, 94.4% ($n=306$) of the nurses participating in the study were female, while 5.6% ($n=18$) were male. Participants' ages ranged from 20 to 76 years, with a mean of 38.76 (± 12.09). Regarding age distribution, 36.7% ($n=119$) were between 20 and 30 years old, 19.8% ($n=64$) between 31 and 40 years old, 26.9% ($n=87$) between 41 and 50 years old, and 16.7% ($n=54$) were aged 51 years or older. In terms of marital status, 64.8% ($n=210$) of the participants were married, and 35.2% ($n=114$) were single. A total of 59.57% of the participants ($n=193$) have children. With regard to educational attainment, 11.1% ($n=36$) held a high school diploma, 16.1% ($n=52$) had an associate degree, 56.8% ($n=184$) a bachelor's degree, 12.7% ($n=41$) a master's degree, and 3.4% ($n=11$) had completed a doctoral degree. When categorized by unit of work, 43.5% ($n=141$) of nurses worked in internal medicine units, 24.1% ($n=78$) in surgical units, 17.6% ($n=57$) in administrative units, and 7.4% ($n=24$) in intensive care units. Regarding the number of individuals aged 65 and over living in the same household, 78.1% ($n=253$) of participants reported none, 12.0% ($n=39$) reported one, 9.0% ($n=29$) reported two, 0.6% ($n=2$) reported three, and 0.3% ($n=1$) reported four. The mean number of elderly individuals residing in the household was calculated as 0.32 (± 0.66). As for elderly family members who were still alive, 89.8% ($n=291$) of participants reported having a living mother, 76.2% ($n=247$) a living father, 34.9% ($n=113$) a maternal grandmother, 21.9% ($n=71$) a paternal grandmother, 15.7% ($n=51$) a maternal grandfather, and 9.6% ($n=31$) a paternal grandfather.

Table 1. Findings on the sociodemographic characteristics of nurses

Variables	n	%
Gender		
Female	306	94,4
Male	18	5,6
Age Group		
20-30 years	119	36,7
31-40 years	64	19,7
41-50 years	87	26,8
51 years and above	54	16,7
Marital Status		
Single	114	35,2
Married	210	64,8
Parenteral status		
No	131	40,4
Yes	193	59,6
Educational Status		
High school	36	11,1
Associate degree	52	16,1
Bachelor's degree	184	56,8
Master's degree	41	12,7
Doctorate	11	3,4
Unit of Work		
Surgical Unit	78	24,1
Internal Medicine Unit	141	43,5
Administrative Units	57	17,6
Intensive Care Unit	24	7,4
Number of Individuals Aged 65+ Living at Home		
0	253	78,1
1	39	12,0
2	29	8,9
3	2	0,6
4	1	0,3
Living Elderly Family Members		
Mother	291	89,8
Father	247	76,2
Maternal Grandmother	113	34,9
Paternal Grandmother	71	21,9
Maternal Grandfather	51	15,7
Paternal Grandfather	31	9,57
Total	326	100,0

Descriptive statistics regarding the Ageism Attitude Scale - Short Form are presented in Table 2. Participants' scores on the subscale Restricting the Life of the Elderly individuals ranged between 25.00 and 37.00, with a mean score of 34.32 ± 2.32 . The subscale Positive Discrimination Towards the Elderly individuals yielded scores between 16.00 and 40.00, with a mean of 30.29 ± 4.09 . For

the Negative Discrimination Towards the Elderly individuals subscale, scores ranged from 9.00 to 24.00, with a mean of 18.46 ± 3.34 . The total score of the scale ranged from 56.00 to 96.00, with an overall mean of 83.07 ± 7.22 . The Cronbach's alpha coefficient for this subscale was calculated as 0.771, indicating an acceptable level of internal consistency.

Table 2. Descriptive statistics for the ageism attitude scale - short form (n = 326)

Subscale	Min.	Max.	Mean	Sd.	Cronbach's
Restricting the Life of the Elderly individuals	25,0	37,0	34,3	2,3	0,77
Positive Discrimination Towards the Elderly individuals	16,0	40,0	30,3	4,1	
Negative Discrimination Towards the Elderly	9,0	24,0	18,5	3,3	
Total Ageism Score	56,0	96,0	83,1	7,2	

Spearman correlation coefficients among the independent variables are shown in Table 3. None of the correlations exceeded $|0.80|$, which indicates that multicollinearity is not a concern. The highest correlation was observed between age and number of living grandparents ($p=-0.672$, $p<0.001$), which remained below the critical threshold. These results suggest that the independent variables can be included in the regression models without multicollinearity issues.

In the first model, demographic and family-related variables were included as independent variables, while household aging context variables were added in the second model. The hierarchical regression analysis showed no evidence of multicollinearity among the independent variables (Tolerance > 0.20). Furthermore, no autocorrelation was observed (Durbin-Watson = 1.398). The overall regression models predicting attitudes toward ageism were statistically significant (Model 1: $F=6.239$, $p<0.001$; Model 2: $F=5.081$, $p<0.001$).

In Model 1, the following variables were entered as predictors: gender, age, marital status, presence

of children, and educational level. The model accounted for 8.9% of the variance in total scores on the Ageism Attitude Scale ($R^2=0.089$, $p<0.001$). Among the predictors, age was positively and significantly associated with ageism attitudes ($B=0.138$, $B=0.231$, $p=0.001$), as was educational level ($B=1.294$, $B=0.164$, $p=0.002$). Gender ($B=2.905$, $p=0.092$), marital status ($B=-0.444$, $p=0.717$), and parental status ($B=0.808$, $p=0.557$) did not show statistically significant effects.

In Model 2, the number of individuals aged 65 and over living in the household and the number of living grandparents were added. These variables increased the explained variance slightly, resulting in a total of 10.1% ($R^2=0.101$, $p<0.001$). Educational level remained a significant predictor ($B=1.355$, $B=0.172$, $p=0.002$). Other variables such as gender ($B=3.093$, $p=0.072$), age ($B=0.080$, $p=0.113$), and the two added variables (number of elderly individuals at home: $B=0.662$, $p=0.267$; number of living grandparents: $B=-0.576$, $p=0.103$) were not found to be significant predictors of ageism attitudes.

Table 3. Hierarchical regression analysis predicting total scores on the ageism attitude scale (n = 324)

Model	Independent Variables	B	SE _B	ΔR ²
1	(Constant)	73.748	1.889	-
	Age	0.138	0.041	0.231**
	Gender (Male)	2.905	1.718	0.092
	Marital Status	-0.444	1.224	-0.029
	Parental Status	0.808	1.373	0.055
	Educational Level	1.294	0.424	0.164**
2	(Constant)	76.741	2.529	-
	Age	0.08	0.05	0.134
	Gender (Male)	3.093	1.714	0.098
	Marital Status	0.069	1.245	0.005
	Parental Status	0.715	1.387	0.049
	Educational Level	1.355	0.43	0.172**
	No. of Elderly individuals at Home	0.662	0.595	0.063
	No. of Living Grandparents	-0.576	0.353	-0.118

*** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

DISCUSSION

Ageism is one of the most invisible and pervasive forms of inequality in modern societies. Ageing is not only a social policy issue but also a human rights issue. Our study yielded striking findings regarding ageism, education level, clinical experience, and field of study.

This study found that nurses' attitudes toward the elderly individuals were significantly correlated with variables such as age, education level, and clinical experience. The findings reveal a complex structure of attitudes toward older individuals, encompassing both positive and negative elements of discrimination. First, it appears that the level of education is a determining factor in nurses' high levels of positive attitudes toward the elderly individuals.

This finding is consistent with Turan's (18) study on the attitudes of healthcare professionals working with older individuals. Pekince et al.'s (19) study also revealed that as the level of education increases, healthcare professionals exhibit more favourable attitudes toward the elderly individuals. Similarly, Uluocak (20) argues that a higher level of education is practical in developing positive perceptions of the social status of older individuals. Furthermore, some studies have revealed that nursing students who have direct contact with older individuals and experience a practical geriatrics approach tend to approach the elderly individuals more empathetically and respectfully (20). This suggests that health education programs should not be limited to simply imparting information; they should be restructured to

include aspects such as effective communication with older adults, recognising prejudices, and developing attitudes toward ageism. Therefore, enriching nursing education curricula with content that fosters awareness of ageism is critical for attitudinal transformation.

Our study found that the gender variable did not have a statistically significant predictive effect on attitudes toward ageism. However, studies by Pekince et al (19) Özer and Terkeş (21) and Mohammad Ali Hosseini et al. (22) reported that women exhibit more favourable ageism attitudes toward older individuals. In particular, Mohammad Ali Hosseini et al.'s (23) study indicated that female nurses developed more positive and satisfactory attitudes toward older adults compared to male nurses. These findings suggest that the gender variable may have varying effects across different samples. Furthermore, this situation can be explained by the caregiving responsibilities women assume in line with their gender roles.

One of the study's notable findings is that positive discrimination scores are higher than those for other subscales. This suggests that nurses tend to exhibit protective, supportive, and understanding attitudes toward older adults. However, the literature suggests that this can sometimes result in the passive treatment of older adults and the diminishing of their autonomy (24).

It is also noteworthy that the study found a positive and significant relationship between age and positive attitudes toward the elderly individuals. This finding is consistent with the study by Söylemez (25), who argued that empathy with older individuals increases with age. Similarly, a study conducted by Mohammad Ali Hosseini et al. (23) in three selected hospitals in Ardabil Province, Iran, found that as nurses' age increased, levels of discrimination against the elderly individuals decreased. However, the lack of a significant effect of the number of older individuals in the household suggests that family interaction alone may be insufficient to determine an individual's attitudes. Therefore, not only living in the same house but also engaging in quality social

interaction with older individuals is decisive for attitudinal transformation. In this context, it becomes clear that social policy practices for older individuals should not be limited to care and support but should also be integrated with structures that support social relationships that strengthen intergenerational interactions (26). Therefore, the goal should be to position older individuals not merely as recipients of assistance but as active and valuable social actors (27).

The research results also indicate a lack of institutional response to ageism within the healthcare system. While some participants stated that older individuals require more care and attention, others expressed negative attitudes toward older patients due to communication difficulties and the slowing down of care processes. This finding aligns with Çakmak and Karataş's (28) findings, which argue that ageism in the healthcare system should be addressed not only individually but also structurally. Institutional guidance, educational policies, and oversight systems play a key role in eliminating age-based discrimination.

Ageism is more than just an individual problem; it is a structural social problem. Two important theories can be used to explain ageism in nursing. The first is social identity theory. This theory suggests that individuals tend to identify with younger individuals and exclude those who are different from them, thereby enhancing their self-esteem (29-32). Terror management theory, on the other hand, is based on the premise that older individuals tend to distance themselves from these individuals and identify with those who are similar to them, based on the reminders of death (32). Therefore, it is worth discussing how nurses' roles in caring for the elderly individuals should be redefined, how geriatric nursing should be supported, and how human resource planning should be integrated into social policy.

Finally, a high tendency toward positive discrimination poses a risk that could prevent older individuals from being viewed as active citizens. As Kardeş and Yılmaz (33) point out, ageing policies in Turkey are largely aid-oriented, and the vision of

active ageing is often overlooked. However, policies that encourage the participation of older individuals in social, cultural, and economic life will support the healthy functioning of the social ageing process. However, policies that encourage the participation of older individuals in social, cultural, and economic life will support the healthy functioning of the social ageing process, as also highlighted in recent evaluations of healthcare processes in Türkiye (34).

In conclusion; this study, conducted using the Age Discrimination Attitude Scale - Short Form (AAS-SF), aimed to assess nurses' attitudes toward older adults. It highlighted the importance of nurses' ethical and professional stances in the face of the growing elderly individuals population in healthcare systems. Age discrimination is a serious social dilemma that leads to consequences such as unequal access to healthcare, psychological burnout, and a decline in the quality of care (4). In this context, ethical sensitivity and empathy play a crucial role in nurses' roles in caring for older individuals. Therefore, any healthcare policies developed should demonstrate a structure that extends from the education system to the institutional culture.

In the context of health policy, holistic and age-friendly approaches should be adopted to prevent inequalities faced by older adults in their care processes. Increasing physical accessibility for older adults in healthcare systems, strengthening the field of geriatrics, and expanding legal frameworks that guarantee the rights of older adults are driving this process. From a social policy perspective, the fight against age discrimination should not be limited to healthcare services; cultural, economic, and social mechanisms that enable the integration of older adults into society should also be supported. Community-based ageing services, active ageing policies, and social projects that promote intergenerational solidarity are crucial in this context.

In conclusion, combating ageism requires not only individual change but also policies grounded in ethics, social justice, and human dignity. Healthcare systems must respond to an ageing population by enhancing care quality and reshaping society's view of ageing. This study offers a solid scientific basis for building fairer and more inclusive healthcare services, providing clear guidance for policymakers.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* The study was approved by the Çankırı Karatekin University Ethics Committee for Science, Mathematics and Social Sciences (Date: 06.11.2024 and Number: 43).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Gullette MM. Aged by culture. Chicago: University of Chicago Press; 2004.
2. Estes CL, Biggs S, Phillipson C. Social theory, social policy and ageing: A critical introduction. Maidenhead: Open University Press; 2003.
3. Kozak A, Karagöl ET. Ageism: A conceptual evaluation. Hacettepe J Health Adm, 2019;22(3):469-86.
4. World Health Organization. Global report on ageism [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2025 Jul 9]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240016866>
5. Karlsson M, Bergland Å, Lundgren SM. The meaning of dignity for older adults: A meta-synthesis. Scand J Caring Sci, 2021;35(2):403-12.
6. Wang Y, Xiao LD, Liu Y, Liu Y. The experience of nurse-patient communication in the care of older people: A qualitative systematic review. Int J Nurs Stud, 2021;115:103885.
7. Tanaka S, Yamamoto T, Kobayashi H. Ethical challenges in the implementation of artificial intelligence in elderly care: A cross-cultural perspective. BMC Med Ethics, 2023;24(1):18.
8. Liu YE, Norman IJ, While AE. Nurses' attitudes towards older people: A systematic review. Int J Nurs Stud, 2013;50(9):1271-82.
9. Butler RN. Ageism: A foreword. J Soc Issues, 1980;36(2):8-11.
10. Türkistanlı M, Demir Y. Perception of ageism among older adults. Gumushane Univ J Health Sci, 2020;9(3):187-94.
11. Turkish Statistical Institute (TURKSTAT). Elderly statistics, 2023. Ankara: TURKSTAT; 2024. [Internet]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr>
12. Ergün S, Taylan HH. The effects of modernization on the elderly: Neglect and loneliness. J Acad Soc Sci, 2018;6(78):573-84.
13. Altay B, Aydın A. Üniversite öğrencilerinin yaşlı bireylere yönelik tutumlarının incelenmesi. Gümüşhane Univ Sağlık Bilim Derg, 2015;4(3):291-307.
14. İşcan Ayyıldız N, Evcimen N. Evaluation of university students' opinions on ageism studying in the field of health. Mersin Univ J Health Sci, 2018;11(3):230-9.
15. Topgöl C. Social participation of elderly individuals: From invisibility to inclusion. Toplum ve Sosyal Hizmet, 2016;27(1):39-56.
16. Kalaycı İ. Social work practices for the elderly in Turkey. Toplum ve Sosyal Hizmet, 2008;19(1):55-68.
17. Vefikuluçay D. (2008). Üniversitede Öğrenim Gören Öğrencilerin Yaşlı Ayrımcılığına İlişkin Tutumları. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği, Doktora Tezi, Ankara.
18. Turan E, Yanardag M, Metintas S. Attitudes of students of health sciences towards the older persons. Nurse education today, 2016;36:53-7.
19. Pekince H, Avcı İA, Arslan S, Cangöl E. Examination of healthcare workers' attitudes towards elderly individuals. Gumushane Univ J Health Sci, 2017;6(1):1-10.
20. Uluocak Ş. Perceptions of the social status of the elderly: The role of educational level. J Soc Policy Stud, 2021;21(50):233-52.
21. Adibelli D, Türkoğlu N, Kılıç D. Determining the attitudes of university students in different departments towards the elderly and examining the affecting factors. Gümüşhane Univ J Health Sci, 2013;2(3):231-43.
22. Özer ZC, Terkeş N. Evaluation of nursing student's attitudes towards ageism in Turkey. Procedia Soc Behav Sci, 2014;116:2512-5.
23. Hosseini MA, Zargham-Boroujeni A, Abbaszadeh A, Bahrani N. Comparison of nurses' attitudes toward the elderly based on their demographic characteristics. J Fam Med Prim Care, 2020;9(3):1502-7.

24. Aktaş YY, Kahriman İ. The relationship between nursing students' attitudes toward ageism and their anxiety about aging. *Perspect Psychiatr Care*, 2022;58(1):237-44.
25. Söylemez T. Evaluation of the attitudes of faculty of health sciences students towards elderly individuals. *Eurasian J Soc Econ Res*, 2022;9(6):293-305.
26. Walker A. Why involve older people in research? *Age Ageing*, 2008;37(6):581-3.
27. Çakmak S, Karataş H. Determination of nursing students' attitudes towards elderly individuals. *Anatol J Nurs Health Sci*, 2020;23(3):341-9.
28. North MS, Fiske ST. An inconvenienced youth? Ageism and its potential intergenerational roots. *Psychol Bull*, 2012;138(5):982-97.
29. Tajfel H. Human groups and social categories: Studies in social psychology. Cambridge: Cambridge University Press; 1981.
30. Bodner E. Ageism, the naturalization of a social problem. *J Soc Issues*, 2009;65(4):865-83.
31. Chonody JM, Teater B. Aging and social work: A global perspective. London: Routledge; 2016.
32. North MS, Fiske ST. An inconvenienced youth? Ageism and its potential intergenerational roots. *Psychol Bull*, 2012;138(5):982-97.
33. Kardeş S, Yılmaz M. Old age in the context of positive discrimination: An evaluation of active citizenship and a rights-based approach. *J Societ Social Work*, 2021;32(2):380-97.
34. Uğrak U, Çınar Ş, Seyhan F, Kavak D. Evaluation of the supply process in public hospitals: A qualitative study. *Verimlilik Derg*, 2025;59(1):101-14.

Scientific validity and reliability analysis of YouTube videos on hand hygiene in the COVID-19 pandemic

COVID-19 pandemisi döneminde el hijyenine ilişkin YouTube videolarının bilimsel analizi

Tuğba GÜLER SÖNMEZ¹ (ID)

ABSTRACT

Objective: As digital platforms are increasingly used to share health information, evaluating the quality of these contents is of critical importance for public health. This study aims to scientifically examine the most watched videos on hand hygiene on YouTube during the COVID-19 pandemic.

Methods: By searching with the keyword "COVID-19 hand hygiene" in January 2025, the 100 most watched videos published during the COVID-19 pandemic period (March 11, 2020 - May 5, 2023) were evaluated. Videos that were shorter than 30 seconds, advertising/propaganda, repetitive, or had poor image quality were excluded. Content was evaluated by two independent researchers using the DISCERN scale and JAMA criteria.

Results: The total number of views of the videos was over 200 million; the average duration was 6.8±4.2 minutes. 76.4% of the content was general information, 11.8% was hands-on demonstration, 8.2% was misinformation correction, and 4.6% was product promotion. The mean DISCERN score was 45.8±10.6; 20% of the videos were categorized as "excellent",

ÖZET

Amaç: Dijital platformların sağlık bilgisi paylaşımında giderek daha sık kullanıldığı günümüzde, bu içeriklerin kalitesinin değerlendirilmesi halk sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Bu çalışma, COVID-19 pandemisi sırasında YouTube'da el hijyeni ile ilgili en çok izlenen videoların bilimsel incelemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Ocak 2025'te "COVID-19 hand hygiene" anahtar kelimesi ile arama yapılarak, COVID-19 pandemi döneminde (11 Mart 2020 - 5 Mayıs 2023) yayınlanmış olan ve en çok izlenen 100 video değerlendirilmiştir. Otuz saniyeden kısa olan, reklam veya propaganda içeren, tekrar eden ya da düşük görüntü kalitesine sahip videolar çalışma dışı bırakılmıştır. İçerik, iki bağımsız araştırmacı tarafından DISCERN ölçeği ve JAMA kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Videoların toplam izlenme sayısı 200 milyonun üzerindeydi; ortalama süre 6,8±4,2 dakika olarak hesaplandı. İçeriklerin %76,4'si genel bilgi, %11,8'si uygulamalı gösterim, %8,2'i yanlış bilgi düzeltmesi ve %4,6'ü ürün tanıtımıydı. Ortalama DISCERN skoru

¹Republic of Türkiye, Ministry of Health, General Directorate of Public Health, Ankara, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Tuğba GÜLER SÖNMEZ
T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara - Türkiye
E-posta / E-mail : tugba.gulersonmez@saglik.gov.tr

Geliş Tarihi / Received : 18.08.2025
Kabul Tarihi / Accepted : 04.09.2025

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.80775

Güler Sönmez T. Scientific validity and reliability analysis of YouTube videos on hand hygiene in the COVID-19 pandemic. Turk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 475 - 482

18% as “good”, 34% as “fair”, 20% as “poor” and 8% as “very poor”. The DISCERN score of health professional videos (52.4 ± 8.2) was significantly higher than that of individual user videos (39.6 ± 7.8) ($p < 0.001$). The mean JAMA score was 2.6 ± 0.7 , and the citation criterion had the lowest fulfillment rate (28.0%). Additionally, a weak positive correlation was found between video duration and quality ($p = 0.41$; $p < 0.001$). However, there was no significant relationship between the number of views, likes or comments and video quality.

Conclusion: During the COVID-19 pandemic, the overall scientific quality of YouTube videos on “COVID-19 pandemic and hand hygiene” is insufficient. Content produced by healthcare professionals and official institutions is more reliable. To protect public health, the visibility of reliable videos should be increased, digital health literacy should be strengthened, and users should be guided correctly in accessing information.

Key Words: COVID-19, hand hygiene, consumer health information, social media

45.8 ± 10.6 idi; videoların %20’si “mükemmel”, %18’i “iyi”, %34’ü “orta”, %20’si “zayıf” ve %8’i “çok zayıf” kategorisinde yer aldı. Sağlık profesyoneli kaynaklı videoların DISCERN skoru (52.4 ± 8.2), bireysel kullanıcı videolarına (39.6 ± 7.8) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.001$). Ortalama JAMA skoru 2.6 ± 0.7 olup, en düşük karşılama oranı atfı kriterinde (%28) saptandı. Ayrıca video süresi ile kalite arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulundu ($p = 0.41$; $p < 0.001$).

Sonuç: COVID-19 döneminde YouTube’daki “COVID-19 pandemi dönemi ve el hijyeni” videolarının genel bilimsel kalitesi yetersizdir. Sağlık profesyonelleri ve resmî kurumlar tarafından üretilen içerikler daha güvenilirdir. Halk sağlığının korunması için güvenilir videoların görünürlüğü artırılmalı, dijital sağlık okuryazarlığı güçlendirilmeli ve kullanıcıların bilgiye erişimde doğru yönlendirilmesi sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, el hijyeni, tüketici sağlık bilgisi, sosyal medya

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic has once again demonstrated the critical role of hand hygiene in the prevention of infectious diseases worldwide. The World Health Organization (WHO) has recommended hand washing as one of the main measures to reduce the spread of SARS-CoV-2 (1). Hand hygiene, which is a simple and low-cost practice, is an effective method in both protecting public health and preventing nosocomial infections in healthcare services (2,3).

During the pandemic, digital media has become an important tool in public health communication. YouTube is one of the most frequently used platforms

in search of health information thanks to the easy accessibility and widespread use of visual content (4). Its user-friendly structure and free access have made YouTube a source of information for both professionals and community members (5). However, due to the unregulated nature of the platform, the scientific accuracy and reliability of the content is questionable. Inaccurate or incomplete information may lead individuals to misapply with protective measures and increase public health risks (6,7).

In recent years, various analyses have been conducted on the quality of medical content on YouTube, and it has been shown that the information provided on topics such as cancer, vaccination and

infectious diseases is often inadequate, misleading or incompatible with scientific guidelines (8,9). However, there is limited research on the scientific validity and reliability of videos on hand hygiene during the COVID-19 pandemic. This situation reveals the necessity to examine the quality of information on an issue of critical importance in terms of public health.

In this study, we scientifically evaluated hand hygiene videos published on YouTube during the COVID-19 pandemic. The aim of the study was to reveal the current potential and limitations of digital public health education by analyzing their accuracy and compliance with medical guidelines.

MATERIAL and METHOD

Video Selection

By searching with the keyword “COVID-19 hand hygiene” in January 2025, the 100 most watched videos published during the COVID-19 pandemic period (March 11, 2020 - May 5, 2023) were evaluated. The results obtained were listed with the “ranking by number of views” filter and the first 100 most watched videos were evaluated. Only English videos were included in the study. Videos for advertising/propaganda purposes, repetitive videos, videos with poor sound or image quality and videos shorter than 30 seconds were determined as exclusion criteria. Finally, 100 videos were included in the analysis.

Data Collection

The main characteristics of the videos were systematically recorded: Upload date and upload source, Total number of views, likes and comments, Video duration, Daily viewership (total views divided by the number of days on air). Video upload sources are divided into three categories: Health professionals (physicians, nurses, specialized health workers), Official institutions and health organizations (Ministry of Health, WHO, universities, associations), Individual users and media channels.

Content Evaluation

The scientific analysis of the videos was verified by a single researcher who reviewed them twice.

DISCERN Scale: It is a 15-item tool that assesses the reliability of health knowledge about treatment and prevention methods. Each item was scored between 1-5 and the total score was calculated between 15-75. The obtained scores were categorized as “very poor” (<27), “poor” (27-38), “fair” (39-50), “good” (51-62) and “excellent” (63-75) (10).

JAMA Benchmark Criteria: Evaluates authorship, citation, description and timeliness criteria. A score of 1 was given for each criterion, and the total score ranged from 0 to 4 (11).

The evaluations were made independently, and in case of differences, the opinion of the third investigator was obtained, and a consensus was reached. Inter-rater reliability was measured by Cohen’s kappa coefficient (4,12).

IBM SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for data analysis. Continuous variables are presented as mean $\pm$ standard deviation and median (minimum-maximum) and categorical variables are presented as number and percentage. Differences between groups were analyzed by Kruskal-Wallis test and pairwise comparisons were analyzed by Mann-Whitney U test. Chi-square test was applied for categorical variables. The relationship between the number of views and quality scores was evaluated by Spearman correlation. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Since there were no human participants or experimental interventions in the study and the content analyzed was publicly accessible, ethics committee approval was not required (4).

Since the study did not involve human participants, patient data, or experimental interventions and only analyzed publicly accessible YouTube content, approval from an ethics committee was not required. The research was carried out in accordance with ethical principles and academic integrity standards.

RESULTS

The total number of views of the 100 most viewed videos included in the study was 201071700 and the average number of views was $2,010,717 \pm 11,233,109.24$. The average duration of the videos was 6.8 ± 4.2 minutes (min - max: 0.6 - 24.5 minutes), the average number of likes was $12,340 \pm 25,670$, and the average number of comments was $854 \pm 1,246$. The average time the videos were online was 720 ± 380 days.

Video Sources

Of the videos, 40.0% were uploaded by healthcare professionals ($n=40$), 32.0% by government agencies and healthcare organizations ($n=32$), and 28.0% by individual users or media channels ($n=28$). Although the number of videos produced by health professionals was higher than that of official institutional videos ($p=0.044$), individual user videos had the highest rate of likes/views.

Content Characteristics

Of the videos, 76% contained general information (hand washing time, soap use, disinfectant efficacy),

12% contained hands-on demonstrations, 8% contained myth/misinformation corrections, and 4% contained product promotion. Videos with practical demonstrations were evaluated higher in terms of DISCERN scores than other categories ($p=0.013$).

DISCERN Evaluation

The mean DISCERN total score of the videos was 45.8 ± 10.6 (Table 1). The mean DISCERN score of the health professional videos (52.4 ± 8.2) was significantly higher than that of the individual user videos (39.6 ± 7.8) ($p<0.001$). The distribution of DISCERN score categories among the analyzed videos is presented in Figure 1.

JAMA Benchmark Results

The mean score according to JAMA criteria was 2.6 ± 0.7 . While only 12% of the videos met all criteria, the most frequently missing dimension was "citation/referencing". While the timeliness criterion was high in videos uploaded by healthcare institutions (91%), this rate remained at 39% in individual user videos. The fulfillment rates of the JAMA benchmark criteria by the analyzed videos are illustrated in Figure 2.

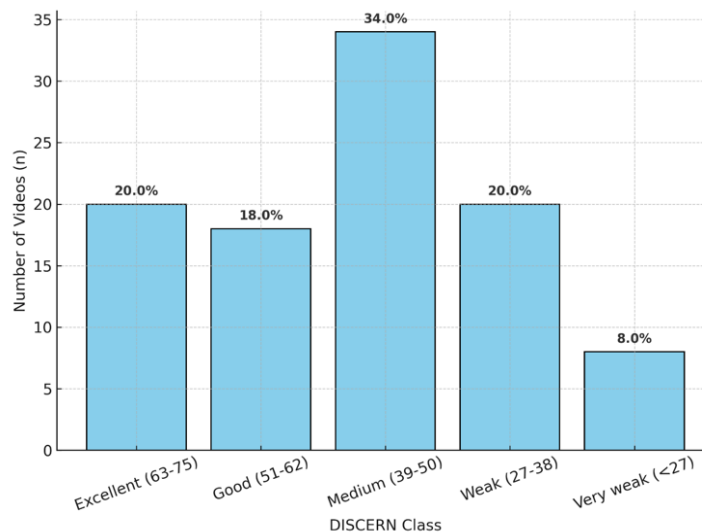


Figure 1. DISCERN Score Distributions

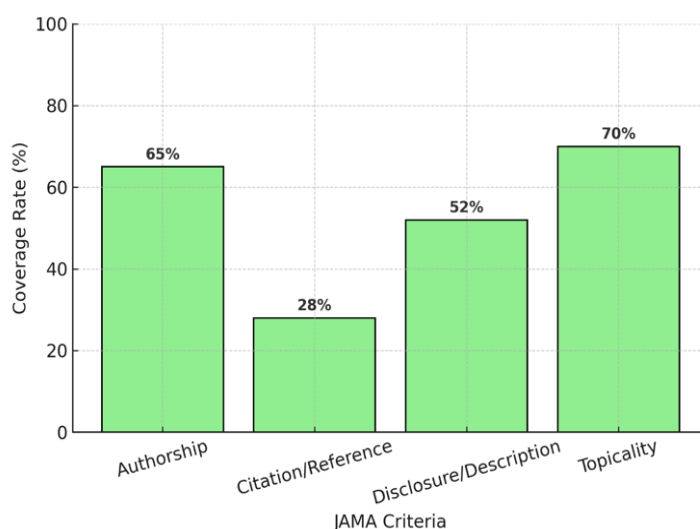


Figure 2. Coverage rates of JAMA benchmark criteria among the analyzed YouTube videos

Correlation Analysis

A weak correlation ($r=0.41$, $p<0.001$) was found between video duration and DISCERN score. However, there was no significant relationship between the number of views, likes or comments and video quality ($p>0.05$) (Table 1).

There was no strong correlation between quantitative measures of popularity (views, likes, comments) and content quality among the most viewed videos. Health professionals and government agency videos scored higher on scientific validity. In contrast, although individual user videos reached a large audience, content reliability was found to be low.

Table 1. Spearman Correlations

Variable 1	Variable 2	Spearman ρ	p
Duration (min)	DISCERN	0.543	<0.001
Tracking	DISCERN	-0.011	0.9147
Likes	DISCERN	0.12	0.2332
Comment	DISCERN	0.065	0.5182
Daily views	DISCERN	0.034	0.7373

DISCUSSION

This study analyzed the 100 most viewed YouTube videos on hand hygiene during the COVID-19 pandemic to determine their scientific accuracy and reliability. The findings show that a significant proportion of YouTube content on a public health-critical topic is scientifically inadequate and lacks attribution. The higher quality scores of videos produced by health professionals and official institutions emphasize the decisive role of authoritative sources in the dissemination of reliable information. In contrast, the limited number of scientific citations in videos uploaded by individual users or media outlets is noteworthy.

Hand hygiene has emerged as one of the most fundamental protective measures to prevent transmission of SARS-CoV-2. The World Health Organization (WHO) repeatedly emphasized the critical role of hand washing in breaking the chain of transmission during the pandemic and shared educational materials on this subject online (12). However, misinformation spread rapidly during the pandemic, especially through social media, making it difficult for individuals to adopt correct health behaviors (4,6). In our study, it was found that only one-third of the videos showed references, and the citation criterion had the lowest rate of fulfillment among the JAMA criteria. This situation limits the chance for users to independently verify information and opens the door to malpractice.

Previous research has highlighted similar problems with many of the health videos on YouTube. Reviews in different fields such as cancer treatment (8), cardiovascular diseases (13), immunization (9) and dermatology (7) have revealed that a significant proportion of videos contain information that is incomplete, outdated or inconsistent with medical guidelines. Our findings are in line with this literature and show that content produced by professional sources is indispensable in terms of access to reliable information, especially in a critical issue for public health such as hand hygiene.

In our study, a positive correlation was found between video duration and quality scores. Longer videos had higher DISCERN scores, suggesting that comprehensive content is stronger in terms of scientific accuracy. However, it is also emphasized that optimum duration is important in terms of maintaining viewer's attention. In the literature, it has been reported that a 5-10-minute interval is ideal for educational health videos, and attention loss may occur in longer videos (14). Recent studies further support this by showing that shorter videos may be more effective in sustaining viewers' attention, while excessive exposure to short-form content can negatively impact overall attention span (15). In this context, it appears that content producers should develop materials that are both comprehensive and audience friendly.

On the other hand, no significant relationship was found between video popularity measures (views, likes, comments) and quality scores. This finding suggests that highly viewed videos do not always provide reliable content and that popularity does not necessarily correlate with quality. Similarly, studies on COVID-19 and other infectious diseases reported that most of the videos that went viral were of low quality (16,17). This situation reveals that individuals should not evaluate content based solely on popularity indicators and that improving health literacy is critical.

According to DISCERN classification, a significant portion of the videos were in the "moderate" or "poor" category. This indicates a serious gap in public health. Inaccurate or incomplete information can directly negatively affect the hygiene behaviors of the community under pandemic conditions. Therefore, increasing the content prepared by official institutions, professional associations and health professionals and making these videos more visible are important to protect public health (18,19). Recent studies also highlight the need for systematic approaches, including machine learning methods, to curate reliable COVID-19 videos on YouTube and improve public health literacy (20).

Our findings indicate that a considerable proportion of hand hygiene videos on YouTube during the COVID-19 pandemic were of low or moderate quality. This situation not only reflects an academic concern but also has significant implications for public health and policy. Health authorities, professional associations, and official institutions should play a more active role in digital health communication by producing scientifically accurate content and ensuring its visibility through official channels. In addition, collaborations with digital platforms could be developed to promote reliable information and reduce the spread of misleading content. Strengthening such measures will contribute to protecting community health and building public trust in health information.

Limitations of our study should be considered. First, the analysis only covers the YouTube platform, whereas other social media channels such as TikTok, Instagram and Facebook are also widely used as sources of health information. Second, the lack of data on audience profile (age, education level, health literacy) limits the ability to assess the actual impact of the content. Finally, only DISCERN and JAMA criteria were used and factors such as visual presentation quality or cultural relevance were not assessed.

In conclusion; this study assessed the content and credibility of the 100 most viewed videos on YouTube about hand hygiene during the COVID-19

pandemic. The findings showed that videos produced by health professionals and government agencies were more scientifically credible, but overall, a significant proportion of the content was of low or moderate quality. Furthermore, video popularity (number of views, likes, comments) was not associated with content quality.

The results suggest that social media content on public health issues should be carefully evaluated, and the visibility of reliable sources should be increased. Health professionals, academic institutions and authorities should produce and make accessible more digital content to accurately communicate hand hygiene and similar critical health behaviors to the public.

Moreover, it is important to develop digital health literacy so that individuals can critically evaluate online health information. In this respect, it is critical for both content producers to observe quality standards and health authorities to take a more active role in online platforms to ensure access to accurate information in similar global health crises in the future.

Future research could extend this analysis by including other social media platforms such as TikTok, Instagram, or Facebook. In addition, cross-language and cross-cultural comparisons may provide further insight into how health information is disseminated and perceived in different contexts.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* This study does not require Ethics Committee Approval.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. World Health Organization. Hand Hygiene for All Initiative: Improving Access and Behaviour in Health Care Facilities. World Health Organization. 2020.
2. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*, 2020;104(3):246-51.
3. Pittet D, Boyce JM. Hand hygiene and patient care: Pursuing the Semmelweis legacy. *Lancet Infect Dis*, 2001;1(1):9-20.
4. Basch CH, Hillyer GC, Meleo-Erwin ZC, Jaime C, Mohlman J, Basch CE. Preventive behaviors conveyed on YouTube to mitigate transmission of COVID-19: cross-sectional study. *JMIR Public Health Surveill*, 2020;6(2):e18807.
5. Nagpal SJ, Karimianpour A, Mukhija D, Mohan D, Brateanu A. YouTube videos as a source of medical information during the Ebola hemorrhagic fever epidemic. *Springerplus*, 2015;4:457.
6. Li HO, Bailey A, Huynh D, Chan J. YouTube as a source of information on COVID-19: a pandemic of misinformation? *BMJ Glob Health*, 2020 May;5(5):e002604.
7. Madathil KC, Rivera-Rodriguez AJ, Greenstein JS, Gramopadhye AK. Healthcare information on YouTube: A systematic review. *Health Informatics J*, 2015;21(3):173-94.
8. Duran MB, Kizilkan Y. Quality analysis of testicular cancer videos on YouTube. *Andrologia*, 2021;53(8):e14118.
9. Ataç Ö, Özalp YC, Kurnaz R, Güler OM, İnamlık M, Hayran O. Youtube as an information source during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: Evaluation of the Turkish and English content. *Cureus*, 2020;12(10):e10795.
10. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: An instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health*, 1999;53(2):105-11.
11. Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet: Caveat lector et viewer—let the reader and viewer beware. *JAMA*, 1997;277(15):1244-5.
12. World Health Organization. Save Lives: Clean Your Hands - in the context of COVID-19. <https://www.who.int/publications/m/item/save-lives-clean-your-hands-in-the-context-of-covid-19>. 2020 (Erişim tarihi:28.07.2025)
13. Yazla M, Şafak T, Aksu ŞH, Savran K, Aydoğan RF, Arslan M, et al. YouTube as a source of information in cardiopulmonary resuscitation for 2020 AHA Resuscitation Guidelines. *PeerJ*, 2024;12:e18344.
14. Szmuda T, Ali S, Singh A, Özdemir C, Syed MT, Słoniewski P. YouTube as a source of patient information for coronavirus disease (COVID-19): A content-quality and audience engagement analysis. *Rev Med Virol*, 2020;30(5):e2132.
15. Seidel N. Short, long, and segmented learning videos: From YouTube practice to enhanced video players. *Tech Know Learn*, 2024;29:1965-91.
16. Khatri P, Singh SR, Belani NK, Yeong YL, Lohan R, Lim YW, et al. YouTube as source of information on 2019 novel coronavirus outbreak: a cross sectional study of English and Mandarin content. *Travel Med Infect Dis*, 2020;35:101636.
17. Moon H, Lee GH. Evaluation of Korean-language COVID-19-related medical information on YouTube: Cross-sectional infodemiology study. *J Med Internet Res*, 2020;22(8):e20775.
18. Nagpal SJS, Karimianpour A, Mukhija D, Mohan D, Brateanu A. YouTube videos as a source of medical information during the Ebola hemorrhagic fever epidemic. *Springerplus*, 2015;4:457.
19. Mohamed F, Shoufan A. Users' experience with health-related content on YouTube: an exploratory study. *BMC Public Health*, 2024;24:86.
20. Guo J, Cao H, Lyu X. YouTube videos for public health literacy? A machine learning pipeline to curate COVID-19 videos. *JMIR Form Res*, 2023;7:e51364.

Invasive fungal infection in tissue biopsy sample: *Candida albicans*

Doku biyopsisi örneğinde invaziv fungal enfeksiyon: *Candida albicans*

Neşe İNAL¹ (ID), Ülkü Zeynep ÜREYEN ESERTAŞ² (ID)

ABSTRACT

The incidence of invasive fungal infections has increased significantly in recent years. There are hundreds of *Candida* species that cause invasive candidiasis. The most common species causing infections include *C. albicans*, *Nakaseomyces glabrata* (*C. glabrata*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* and *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*). *Candida albicans* is the most frequently detected microorganism that causes candidiasis. Detection of the microorganism that poses a risk for invasive fungal infections and application of antifungal sensitivity tests are of great importance for the treatment of patients. The study demonstrates the effective use of the clinical microbiology laboratory in terms of laboratory diagnosis of invasive fungal infection and directing treatment. A 49-year-old male patient, who underwent femoral popliteal bypass surgery at an external center due to peripheral vascular artery disease, was admitted to Ağrı Training and Research Hospital due to discharge and increased temperature in the left popliteal region. The tissue biopsy sample of the patient, who was re-operated

ÖZET

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının insidansı son yıllarda ciddi artış göstermektedir. İnvaziv kandidoz etkeni yüzlerce *Candida* türü bulunmaktadır. Enfeksiyonlara neden olan en yaygın türler arasında *C. albicans*, *Nakaseomyces glabrata* (*C. glabrata*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*) bulunmaktadır. *Candida albicans* en sık saptanan kandidoz etkeni mikroorganizmadır. İnvaziv fungal enfeksiyonlar için risk oluşturan mikroorganizmanın tespiti ve antifungal duyarlılık testlerinin uygulanması hastaların tedavisi için büyük önem taşımaktadır. Çalışma, invaziv fungal enfeksiyon etkeninin laboratuvar tanısı ve tedavinin yönlendirilmesi açısından klinik mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımını ortaya koymaktadır. Periferik vasküler arter hastalığı nedeniyle dış merkezde femoral popliteal bypass operasyonu geçiren 49 yaşındaki erkek hastanın sol popliteal bölgesinde akıntı ve ısı artışı olması nedeniyle Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuştur. Kardiyovasküler Cerrahi tarafından tekrar opere

¹Ağrı Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Ağrı, Türkiye

²Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ağrı, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Ülkü Zeynep ÜREYEN ESERTAŞ

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Ağrı - Türkiye

E-posta / E-mail : uzertas@agri.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 04.07.2024

Kabul Tarihi / Accepted : 03.02.2025

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.28009

İnal N, Üreyen Esertaş ÜZ. Invasive fungal infection in tissue biopsy sample: *Candida albicans*. Turk Hij Den Biyol Derg, 2024; 82(3): 483 - 488

by Cardiovascular Surgery, was sent to the Medical Microbiology Laboratory. Gram-stained microscopic examination was performed on the tissue biopsy sample. For culture, cultivation was done on %5 sheep blood agar, EMB agar, chocolate agar, Sabouraud dextrose agar and chromogenic Candida agar. Gram staining and germ tube testing were performed on pure colonies. Species level identification and antifungal susceptibility testing were performed with the VITEK-2 Compact (Biomerieux, France) device. Gram-stained microscopic examination of the tissue biopsy sample revealed pseudohyphae and budding yeast fungi. Green and well-circumscribed colonies were detected on chromogenic Candida agar and the germ tube test was positive. It was identified as *Candida albicans* at species level with the VITEK-2 Compact (Biomerieux, France) device. Fluconazole was added to the patient's treatment. He was discharged after two weeks of treatment. In invasive fungal infections identification of the infective pathogen and performing antifungal susceptibility tests guide the clinician in applying effective antifungal therapy in treatment. As a result, microbiological diagnostic methods were used effectively in the study and the treatment was implemented as quickly as possible.

Anahtar Kelimeler: *Candida albicans*, tissue biopsy, fluconazole, germ tube

edilen hastanın doku biyopsi örneği Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiştir. Doku biyopsi örneğine Gram boyalı mikroskopik inceleme yapılmıştır. Kültür için %5 koyun kanlı agar, EMB agar, çikolata, agar, Sabouraud dextroz agar ve kromojenik Candida agara ekimi yapılmıştır. Saf kolonilerden Gram boyama ve germ tüp testi gerçekleştirilmiştir. Tür düzeyinde tanımlama ve antifungal duyarlılık testi ise VITEK-2 Compact (Biomerieux, Fransa) cihazı ile çalışılmıştır. Doku biyopsi örneğinde Gram boyalı mikroskopik incelemesinde psödohip, tomurcuklanan maya mantarı görülmüştür. Kromojenik Candida agarda yeşil ve düzgün sınırlı koloniler ve germ tüp testi ise pozitif saptanmıştır. VITEK-2 Compact (Biomerieux, Fransa) cihazı ile tür düzeyinde *Candida albicans* olarak tanımlanmıştır. Hastanın tedavisine flukonazol eklenerek düzenlenmiştir. İki hafta tedaviden sonra taburcu edilmiştir. İnvaziv fungal enfeksiyonlarda enfektif patojenin tanımlanması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması tedavide etkin antifungal terapinin uygulanması açısından klinisyene yol gösterici olmaktadır. Sonuç olarak, çalışmada mikrobiyolojik tanı yöntemleri etkin olarak kullanılmış ve tedavinin en hızlı şekilde uygulanması sağlanmıştır.

Key Words: *Candida albicans*, doku biyopsi, flukonazol, germ tüp

INTRODUCTION

The incidence of invasive fungal infections has increased significantly in recent years (1). There are hundreds of *Candida* species that cause invasive candidiasis. The most common species causing infections include *C. albicans*, *Nakaseomyces glabrata* (formerly *C. glabrata*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* and *Pichia kudriavzevii* (formerly *C. krusei*).

Candida albicans is the most frequently detected microorganism that causes invasive candidiasis. Hydrolytic enzymes secreted by *C. albicans* cause tissue destruction in the host tissue and allow the fungus to invade the host tissue. It has been reported that especially the enzymes aspartyl proteinase and phospholipase are significantly responsible for the virulence of *C. albicans* (2). Due to its biofilm-forming feature, its adhesion on external substance is an important virulence factor.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Tests (EUCAST) and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines are used in antifungal susceptibility testing of yeasts in the clinical microbiology laboratory. In antifungal susceptibility tests of yeasts, standardization has been achieved for broth microdilution methods with the CLSI M27 guideline, disk diffusion method with the CLSI M44-A2 guideline, and broth microdilution methods with the EUCAST E.Dis 7.4 guideline (3-5). Technical difficulties in applying standard methods and visual evaluation of broth microdilution results require experience. For this reason, alternative methods that can be more easily applied have been used for antifungal susceptibility tests in routine laboratories. Gradient testing, flow cytometry, agar dilution, ergosterol amount determination, colorimetric microdilution methods and various automated systems are used as alternatives. The VITEK-2 Compact (Biomerieux, France) device is a fully automated commercial system. With VITEK-2 Compact system, yeasts are evaluated spectrophotometrically and identification and antifungal susceptibility tests can be performed simultaneously (6).

Identification of yeasts at the species level and susceptibility testing are necessary to accurately guide antifungal therapy and predict clinical response. The availability of sensitive and specific diagnostic tests in the laboratory diagnosis of patients allows antifungal treatment to be started earlier. The study demonstrates the effective use of the clinical microbiology laboratory in directing the laboratory diagnosis and treatment of invasive fungal infection agents.

CASE REPORT

A 49-year-old male patient with peripheral vascular artery disease underwent femoral popliteal bypass surgery at an external center. On November 16, 2023, he was admitted to Ağrı Training and

Research Hospital due to discharge and increased temperature in the left popliteal region. The patient was re-operated by Cardiovascular Surgery. The graft was removed from the infected area. The operation area was washed with sterile saline. Tissue biopsy samples were taken from the infected area with scalpel. Tissue biopsy specimens were sent to Medical Microbiology Laboratory at Ağrı Training and Research Hospital.

The tissue biopsy samples were divided into small pieces on a slide with a sterile scalpel, then samples were crushed by adding 1 mL of sterile saline. Homogenized tissue biopsy samples were plated on 5% sheep blood agar (Oxoid, UK), EMB agar (Oxoid, UK), chocolate agar (Merck, Germany), chromogenic Candida agar (AEM Medikal, Türkiye) and Sabouraud dextrose agar (SDA, Merck, Germany). It was incubated at 37 °C under aerobic conditions for 24 hours. Gram-stained microscopic examination of the tissue biopsy sample was performed. Structures were seen in the yeast morphology in Gram staining. At the end of incubation, germ tube test was applied to identification. For this purpose, pure colonies taken from the sample were added to the 500 µL serum in tube and incubated at 37 °C for 4 hours (Figure 1). Then the results were evaluated.

Species level identification and antifungal susceptibility tests were performed with the VITEK-2 Compact (Biomerieux, France) device in accordance with the manufacturer's recommendations. YST card was used for identification of yeast isolate and AST-YS08 card was used for antifungal susceptibility. Pure yeast colonies were adjusted to a 2.0 McFarland (1.8-2.2; DensiCheck Plus, BioMérieux, France) standard in 0.45% sterile saline suspension for identification and antifungal susceptibility. Antifungal susceptibility test results were evaluated using species-specific breakpoints specified in the CLSI M27-A3 guideline.

Since it is a case report, ethics committee approval is not required; Written consent of the patient was obtained for the presentation of the case.

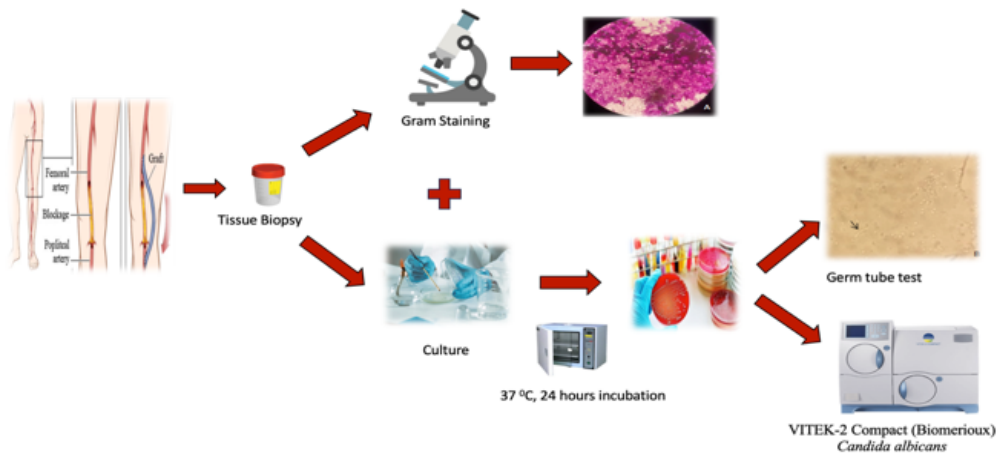


Figure 1. Graphical summary of tissue biopsy sample collection, transportation and processing stages

RESULTS

When the patient's biochemical parameters were examined, leukocyte 8.42.109/L (neutrophil 80.4%, lymphocyte 12.9%), hemoglobin 9.4 g/dL, hematocrit 31.2%, platelet 139.109/L and CRP 133.12 mg/L was detected.

In the Gram-stained microscopic examination of the tissue biopsy sample, pseudohyphal structure and budding yeast were observed (Figure 2-A). Cream-colored, well-circumscribed colonies were detected on Sabouraud dextrose agar. Green colored, well-

circumscribed colonies were observed on chromogenic Candida agar (Figure 3). The germ tube test, one of the mycological phenotypic methods, of the yeast colonies isolated at the end of incubation was found positive (Figure 2-B). It was identified as *C. albicans* with the VITEK-2 Compact device. According to the antifungal susceptibility test results, MIC values were determined as fluconazole ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ sensitive, voriconazole ≤ 0.12 $\mu\text{g/mL}$ sensitive, micafungin ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ sensitive, and amphotericin B 1 $\mu\text{g/mL}$ sensitive. Fluconazole was added to the patient's treatment. He was discharged after two weeks of treatment.

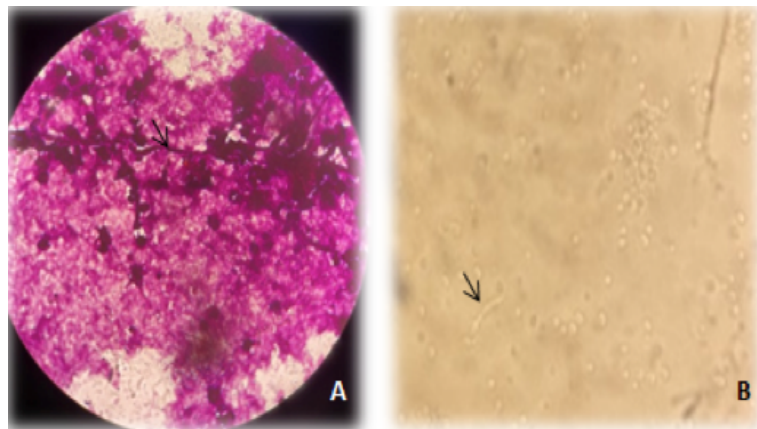


Figure 2. A) Pseudohyphae and budding yeast cells in gram-stained microscopic examination (x1000)
B) Germ tube positive yeast (x400)

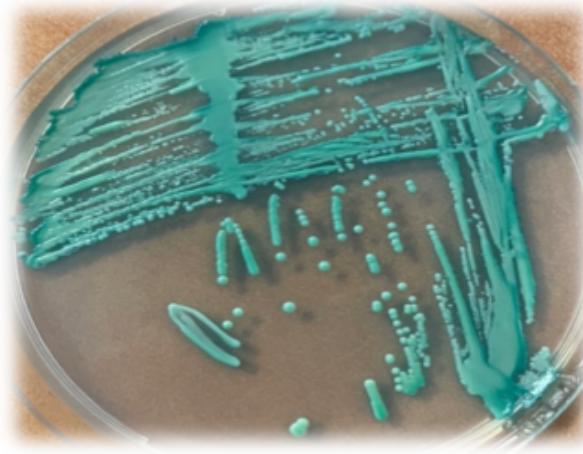


Figure 3. Colony morphology of *Candida albicans* on chromogenic Candida agar

DISCUSSION

The incidence of invasive fungal infections has increased significantly in recent years. Among the yeast, *Candida albicans* is the most common pathogen. There are hundreds of *Candida* species that cause invasive candidiasis. The most common species causing infections include *C. albicans*, *Nakaseomyces glabrata* (formerly *C. glabrata*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* and *Pichia kudriavzevii* (formerly *C. krusei*) (14). Apart from these factors, an important pathogen *Candidozyma auris* (formerly *C. auris*) emerges as a cause of invasive candidiasis worldwide and in certain regions of the United States (7, 8). Due to the increase in microorganisms resistant to antifungal treatments, identification of the causative organism at the genus and species level is important in order to provide appropriate and adequate treatment (9).

Candida albicans, which causes invasive candidiasis, is found as a commensal in areas such as the mouth, throat, intestine, vagina, and mucosal surfaces. However, in some people who are at high risk for *Candida albicans* infection. It causes opportunistic infections due to reasons such as human immunodeficiency virus infection, diabetes mellitus, immunosuppressed patients, use of steroids, broad-spectrum antibiotics or cytotoxic

drugs (10). Healthcare workers can also carry *Candida* species through their hands. For this reason, several outbreaks of candidemia have been linked to the hands of healthcare workers.

The ability of *C. albicans* to infect such a variety of host niches is supported by a wide range of virulence factors. In-vivo polymorphism, expression of adhesins and invasins on the cell surface, biofilm formation, phenotypic change and secretion of hydrolases enzymes are important virulence factors. Additionally, their traits include rapid adaptation to fluctuations in environmental pH, metabolic flexibility, robust nutrient acquisition systems, and stress response mechanisms (11). The pathogenicity of *C. albicans* is related to virulence factors and the host's immune response to these factors (12). Hydrolytic enzymes secreted by *C. albicans* cause tissue destruction in the host tissue and lead to invasion of the fungus into the host tissue. It is reported that especially the enzymes aspartyl proteinase and phospholipase are significantly responsible for the virulence of *C. albicans*. Issue invasion by *C. albicans*, which has strong virulence enzymes, therefore poses a risk (2).

Identification of fungal pathogens to the species level is necessary due to differences in virulence and susceptibility of *Candida* species and increasing rates of antifungal resistance. The availability of

sensitive and specific diagnostic tests in the clinical microbiology laboratory diagnosis allows antifungal treatment to be started earlier (13). In invasive fungal infections, identifying the infective pathogen

and performing antifungal susceptibility tests guide the clinician in applying effective antifungal therapy in the treatment.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

* Since it is a case report, ethics committee approval is not required; Written consent of the patient was obtained for the presentation of the case.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KAYNAKLAR

1. Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1992; 11: 287-91.
2. Yenişehirli G, Bulut Y, Tunçoğlu E. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* suşlarının proteinaz ve hemolitik fosfolipaz aktiviteleri. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44: 71-7.
3. Rodriguez-Tudela JL, Arendrup MC, Arikan S, Barchiesi F, Bille J, Chryssanthou E, et al. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. *Eucast*, 2008; 9: 1-13.
4. Sharifi M, Badiie P, Abastabar M, Morovati H, Haghani I, Noorbakhsh M, et al. A 3-year study of *Candida* infections among patients with malignancy: etiologic agents and antifungal susceptibility profile. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023;13: 555.
5. M44, Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeast, https://clsi.org/media/2634/m44ed3_sample.pdf, (Erişim Tarihi: 14.02.2023)
6. Hazırolan G, Yıldırım D, Baran I, Mumcuoğlu İ, Aksu N. Yatan hasta örneklerinden izole edilen *Candida* izolatlarının tür dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2015; 72(1), 17-26.
7. Invasive Candidiasis; <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive>, (Erişim Tarihi: 10.02.2023)
8. Ruan SY, Hsueh PR. Invasive candidiasis: an overview from Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 2009; 108(6): 443-51.
9. Mrazek C, Lass-Flörl C. Biopsy procedures for molecular tissue diagnosis of invasive fungal infections. *Curr Infect Dis Rep*, 2011; 13(6): 504-9.
10. Jayatilake JA, Samaranayake YH, Cheung LK, Samaranayake LP. Quantitative evaluation of tissue invasion by wild type, hyphal and SAP mutants of *Candida albicans*, and non-albicans *Candida* species in reconstituted human oral epithelium. *J Oral Pathol Med*, 2006;35(8):484-91.
11. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 2013; 4(2): 119-28.
12. Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses*, 2005; 48: 365-77.
13. Kirby A, Chapman C, Hassan C, Burnie J. The diagnosis of hepatosplenic candidiasis by DNA analysis of tissue biopsy and serum. *J Clin Pathol*, 2004;57: 764-5.
14. Kidd SE, Abdolrasouli A, Hagen F. Fungal nomenclature: Managing change is the name of the game. *Open Forum Infect Dis*, 2023; 10(1): ofac559.

Toksoplazmozis; patogeneze ve immunité

Toxoplasmosis; pathogenesis and immunity

Esra Gül TURSUN¹ (ID), Gönül ASLAN¹ (ID)

ÖZET

Toxoplasma gondii (*T. gondii*), insanlara; enfekte yiyeceklerin tüketimi, kan veya organ nakli, anneden bebeğe vertikal geçiş ile bulaşabilen, zorunlu hücre içi yerleşen zoonotik bir protozoondur. Sağlıklı bireylerde enfeksiyonlar genellikle asemptomatik seyrederken, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, konjenital olarak enfekte fetuslar ve yenidoğanlarda ciddi ve hayatı tehdit edici olabilir. Bağışıklık sistemi yeterli bireylerde, genellikle kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlar oluşturur, akut dönemden sonra, parazit bradizoit formda doku kisti içinde varlığını yıllarca sürdürme yeteneğine sahiptir. İmmünokompetan konaklarda, doku kistleri yıllarca varlığını sürdürebilir ve mevcut tedaviler ya da immün sistem, doku kistlerini ortadan kaldıramaz. Bozulmamış doku kistlerine karşı immün yanıt gelişmez ve konakçıda inflamatuvar yanıtı neden olmaz. Toksoplazma enfeksiyonuna karşı immün yanıt karmaşıktır. Bağışıklık sistemi yeterli konakçılarda enfeksiyon, parazitlerin çoğunluğunun ortadan kaldırılmasına yol açan güçlü bir doğal ve adaptif bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasıyla kontrol edilir. Doğal bağışıklık ilk savunma hattıdır.

ABSTRACT

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) is an obligate intracellular zoonotic protozoan that can be transmitted to humans through consumption of infected food, blood or organ transplantation, and vertical transmission to the fetus. While infections in healthy individuals are usually asymptomatic, they can be serious and life-threatening in immunocompromised patients, congenitally infected fetus and newborns. Infections in immunocompetent individuals are usually self-limiting, after the acute period, the parasite has the ability to persist in the bradyzoite form in the tissue cyst for years. In immunocompetent hosts, tissue cysts can persist for years and current treatments or the immune system cannot eliminate tissue cysts. Intact tissue cysts do not cause an immune response and an inflammatory response in the host. The immune response to *Toxoplasma* infection is complex. In immunocompetent hosts, infection is controlled by a strong innate and adaptive immune response that leads to elimination of the majority of parasites. Innate immunity is the first line of defence. Macrophages, neutrophils, dendritic

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Mersin, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Gönül ASLAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Mersin - Türkiye

E-posta / E-mail : drgaslan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.08.2024

Kabul Tarihi / Accepted : 05.02.2025

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.75418

Tursun EG, Aslan G. Toksoplazmozis; patogeneze ve immunité. Turk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 489 - 506

Makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve NK hücreleri enfeksiyonu sınırlamak için başta IL-12 olmak üzere proinflatuar sitokinler üretirler. IL-12 üreten DC'ler sadece doğal yanıtın uyarılmasında değil, adaptif bağışıklığın şekillenmesinde de önemli rol oynamaktadır. IL-12, NK hücrelerinin, CD4+ T ve sitotoksik CD8+ T lenfositlerinin proliferasyonunu uyarak IFN-γ üretimine yol açar. IFN-γ, takizoit büyümesini sınırlandırdığı için enfekte konağın korunmasında rol alan başlıca sitokindir. IFN-γ, birçok mekanizma yoluyla konakçı korumasına aracılık eder, antimikrobiyal moleküller olan nitrik oksit ve reaktif oksijen türlerinin indüksiyonunu da tetikler. Kronik toksoplazmozise karşı immün yanıtta CD4+ ve CD8+ T lenfositler sinerjik bir rol oynasa da CD8+ T lenfositler etkin IFN-γ üretimi ve enfekte hücrelere karşı perforin bağımlı sitolitik aktivite sergileyerek kronik *T. gondii* enfeksiyonuna karşı bağışıklıkta kritik öneme sahiptir. Toksoplazmoziste konağın korunmasında humoral immünite de son derece önemlidir. İmmünoglobulinler kompleman sistemini aktive ederek ve aglütinasyonu tetikleyerek yüksek düzeyde sitotoksisite ve parazit lizisinde önemlidir. Toksoplazmozise karşı etkili aşılarda geliştirilmesinde ilerlemeler kaydedilmiştir ancak ideal bir aşı geliştirmek, *T. gondii* genomunun karmaşıklığı, yaşam döngüsü ve suş çeşitliliği nedeniyle önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Bu derlemede, *T. gondii* enfeksiyonu sırasında; parazitin hücre içi yaşam stratejilerinin, konakta tetiklediği immün mekanizmalar ve konak-parazit arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatmaya yönelik yapılan güncel araştırmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Toxoplasma gondii*, IL-12, CD8+ T lenfositler, CD4+ T lenfositler, dendritik hücreler (DC)

cells (DC) and NK cells produce proinflammatory cytokines, particularly IL-12, to limit infection. IL-12-producing dendritic cells play an important role not only in stimulating the innate response but also in shaping adaptive immunity. IL-12 stimulates the proliferation of NK cells, CD4+ T and cytotoxic CD8+ T cells, leading to IFN-γ production. IFN-γ is the major cytokine involved in the protection of the infected host as it limits tachyzoite growth. IFN-γ mediates host protection through multiple mechanisms, including induction of the antimicrobial molecules nitric oxide and reactive oxygen species. Although CD4+ and CD8+ T lymphocytes play a synergistic role in the immune response to chronic toxoplasmosis, CD8+ T lymphocytes are critical in immunity against chronic *T. gondii* infection by producing IFN-γ and exhibiting perforin-dependent cytolytic activity against infected cells. Although the role of humoral immunity in host protection is often underestimated, immunoglobulins are important in high levels of cytotoxicity and parasite lysis by activating the complement system and triggering agglutination. Progress has been made in the development of effective vaccines against toxoplasmosis, but developing an ideal vaccine remains a significant challenge due to the complexity of the *T. gondii* genome, life cycle and strain diversity. In this review, we aimed to analyze the current research on the intracellular survival strategies of the parasite, the immune mechanisms triggered in the host, and the complex relationship between host and parasite during *T. gondii* infection.

Key Words: *Toxoplasma gondii*, IL-12, CD8+ T cells, CD4+ T cells, dendritic cells (DC)

GİRİŞ

Toxoplasma gondii (*T. gondii*), ilk kez Tunus'ta Pasteur Enstitüsü'ndeki Charles Nicolle

laboratuvarında Nicolle ve Manceaux (1908) tarafından, leishmaniasis araştırmasında kullanılan hamster benzeri bir kemirgen olan *Ctenodactylus gundi* dokularında gösterilmiş, organizmada

hücre içi yerleşim gösteren fırsatçı bir patojen olarak tanımlanmıştır (1). Başlangıçta parazitlerin *Leishmania* olduğuna inanan araştırmacılar kısa süre sonra yeni bir organizma keşfettiklerini fark ederek, morfolojisine (Modern Latince’de Toxo = yay, plazma =yaşam) ve konaktaki yaşam özelliğine dayanarak *Toxoplasma gondii* olarak adlandırmışlardır (2).

T. gondii, Apicomplexa şubesinde yer alan, toksoplazmoz hastalığının etkeni olan zorunlu hücre içi protozoondur. İnsan nüfusunun üçte birinin *T. gondii* ile enfekte olduğu bildirilmektedir, bu da onu yaygın bir patojen olarak sınıflandırılabilir hale getirmektedir. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri [Centers for Disease Control (CDC)], Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) *T. gondii* enfeksiyonunun gıda kaynaklı önemli bir hastalık olduğunu ve 60 milyondan fazla insanı etkilediğini bildirmiştir. Sağlıklı bireylerde enfeksiyonlar genellikle asemptomatik seyrederken, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi ve hayatı tehdit edici olabilir. *T. gondii* AIDS hastaları, kemoterapi görenler ve doku nakli hastaları gibi bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde reaktivasyon ile, kronik enfeksiyona yol açarak ölümcül ensefalitle sonuçlanabilir (3, 4). *T. gondii*, seksüel ve aseksüel olmak üzere iki farklı yaşam döngüsüne sahiptir. Parazitin seksüel çoğalmasının gerçekleştiği kedigiller *T. gondii* için kesin (son) konaktır. Enfekte olan diğer tüm canlılar ise ara konaktır (5, 6). Omurgalı sıcakkanlı hayvanların hemen hepsini ve insanları içeren, geniş bir ara konakçı yelpazesine sahiptir. Parazit tüm çekirdekli hücreleri enfekte edebilmektedir (7). *T. gondii*, kedi türlerinde yalnızca sindirim sistemi epitelinde eşeyli üreme gerçekleştirebilir. Öte yandan parazit, insanlar ve çiftlik hayvanları da dahil olmak üzere tüm sıcakkanlı hayvanlarda eşeysiz olarak çoğalır (8).

Bu derlemede, *T. gondii* enfeksiyonu sırasında; parazitin hücre içi yaşam stratejilerinin, konakta tetiklediği immün mekanizmalar ve konak-parazit arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatmaya yönelik yapılan güncel araştırmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Morfoloji ve yaşam döngüsü

T. gondii’nin takizoit, bradizoit ve sporozoit olmak üzere üç morfolojik şekli bulunmaktadır. (5).

Ookist iki adet sporokistten, her sporokist ise dört sporozoitten oluşur. Parazitin bu ookist formu, kedi ince bağırsaklarında gerçekleşen seksüel döngü sonucu oluşmakta ve insan dahil, kuşlar ve tüm sıcak kanlı hayvanları enfekte edebilmektedir (9). Kedigillerin yaşamları boyunca birçok kez reenekte oldukları ve her seferinde, bir ile üç hafta süre ile her gün milyonlarca nonenfeksiyöz nonsporüle ookistleri dışkıları ile çevreye yaydıkları bilinmektedir. Kedilerin bilinen dışkılama alışkanlıkları da ookistlerin direkt güneş ışığına maruz kalmasını ve kurumasını önlediğinden dolayı, parazitin neslinin devamına katkıda bulunmaktadır (7).

Aseksüel olarak hızlı çoğalan trofozoitler (takizoitler) konakçıdaki parazit popülasyonunun sayı olarak artmasından sorumludur. Konak, doku kisti veya ookist tükettiğinde; bradizoitler veya sporozoitler, konakçının bağırsak epitelini enfekte ettikten sonra aşamalı olarak trofozoitlere dönüşür. Trofozoitler, enfeksiyonun akut döneminde kan dolaşımı yoluyla tüm vücuda yayılır, birçok hücreye invaze olur ve doku hasarını başlatır. Aynı zamanda fetusa bulaştan sorumludur. Daha sonra takizoitler, latent enfeksiyon evresi olan bradizoitlere dönüşür (5, 10, 11).

Konağın immün sisteminin devreye girmesi ile takizoitler immün yanıttan kaçmak ve metabolik ihtiyaçlarını en aza indirmek için kist içinde yavaş çoğalan bradizoit formuna dönüşmektedirler. Doku kistleri içinde bazen birkaç tane bazen de binlerce sayıda bradizoit bulunabilir (11). Doku kistleri en sık beyin, göz, iskelet ve kalp kası dokularında görülürler ancak akciğerler, karaciğer ve böbrekler gibi iç organlarda da gelişebilirler. Bozulmamış doku kistleri konakçada herhangi bir zarara ve inflamatuvar yanıtı neden olmadan konakçının yaşamı boyunca varlığını sürdürebilir (5).

T. gondii’nin yaşam döngüsü iki üreme aşamasından oluşur: Bunlar sırasıyla kesin ve ara konaklarda olmak üzere seksüel ve aseksüel aşamalardır (12).

Bulaş

Doku kistleri olan hayvanların az pişmiş etlerini yemek, kedi dışkısı ile kontamine gıda tüketmek (ookistlerin yutulması ile), kan veya organ nakli, anneden bebeğe transplasental bulaş olmak üzere insanlar parazit ile dört farklı yoldan enfekte olabilir (5, 13).

Epidemiyoloji

CDC, ABD’de 60 milyondan fazla insanın *T. gondii* ile enfekte olduğunu tahmin etmektedir. Avrupa Birliği’nde resmi olarak yalnızca konjenital toksoplazmozis rapor edilmiştir ve 2018’de 208 vaka bildirilmiştir (14).

Kuzey Amerika ve Avrupa’da, büyüme hızı, farelerdeki virülansı ve kist oluşturma yeteneği açısından farklılık gösteren üç ana *Toxoplasma* genotipi (tip I, II ve III) tanımlanmıştır. Tip I suşlar hızlı büyür, yüksek morbiditeye sahiptir, daha az doku kisti oluşumuyla bilinir ve hipervirülenttir. Tip II ve tip III suşlar daha düşük replikasyon oranlarına sahiptir. Düşük morbidite ve kolayca doku kisti oluşumuyla birlikte yüksek oranda kronik enfeksiyona yol açarlar ve hipovirülenttirler. Tip II suşlar Avrupa ve Kuzey Amerika’da baskınken, daha az sıklıkta görülen tip III suşlar dünya çapında bir dağılıma sahiptir. Dünya genelinde en az görülen genotip Tip I suşlarıdır (14, 15). Avrupa’da genotip II yaygındır ve enfekte olan bireylerin % 80-90’ı asemptomatiktir (5).

T. gondii seroprevalansı yaşa, coğrafi bölgeye, neme, konağın beslenme alışkanlıklarına ve sosyoekonomik durumuna göre değişmektedir. Seroprevalans coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar gösterir, ancak dünya çapında yetişkinlerde %10-97.4 arasında değişmektedir (7). Seroprevalans Kuzey Amerika, Güney Doğu Asya, Kuzey Avrupa’ da düşük (%10-30), Orta ve Güney Avrupa ülkelerinde orta düzeyde (%30-50), Latin Amerika ve tropik Afrika ülkelerinde ise yüksek bulunmuştur (16). Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan araştırmalarda, seroprevalans %28.3-69.6 arasında değişmektedir (5).

Patogenez

İnsanlarda ve hayvanlarda; parazit süşunun virülansı, parazitin konağa giriş miktarı, genetik altyapı, cinsiyet ve immunolojik durum gibi faktörler *T. gondii* enfeksiyonun klinik seyrini etkiler (17). Bradizoit içeren az pişmiş etin veya ookist içindeki sporozoitlerle kontamine olmuş gıdaların yenmesinden sonra bradizoitler veya sporozoitler ince bağırsak lümenine salınır ve burada bağırsak enterositlerini istila eder (18). Enterositlerin içinde çoğalan bradizoitler ve sporozoitler morfolojik değişim geçirerek takizoit forma dönüşürler. Takizoitler konak hücre membranını kullanarak, içinde çoğaldıkları membranöz bir yapı olan parazitofor vakuolu (PV) oluştururlar (4, 18, 19). PV membranının lipit bileşiminin büyük bir kısmı konak hücre zarına aittir. *T. gondii* konak hücrede PV’ler içinde bulunur. Konak hücrenin istilası sırasında takizoitlerden sentezlenen proteinler PV’nin içine ve PV’nin dışına salınır. Konak hücreye ilk tutunmayı sağlayan proteinler yüzey antijenleridir (SAG). Konak istilasında başlıca rol oynayan diğer proteinler; mikronemler (MIC), roptriler (ROP) ve yoğun granüllerdir (GRA). Bu proteinler aynı isimleri taşıyan, parazite ait salgı organellerinden salgılanır. ROP’lar ve MIC’ler *T. gondii*’nin apikal ucunda lokalize olurken, GRA’lar dağılmış halde bulunurlar. ROP proteinleri PV’nin oluşumunda ve konak hücre membranına penetrasyonunda, MIC proteinleri *T. gondii*’nin hareketliliği ve adezyonunda rol oynar. GRA proteinleri vakuol içinde parazitin çoğalması ve yaşamını devam ettirebilmesi için gereklidir (20-22). ROP16 parazit için kritik bir virulans faktörüdür, istila sırasında konağının hücre sitozolüne salgılanır, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü STAT3 ve STAT6’yı fosforile eder. STAT6’nın fosforilasyonu, parazit için konağın elde edilen temel bir besin maddesi olan mevcut argininin tüketilmesine neden olan arginaz-1’in aktivasyonuna yol açar. Arginaz-1, L-arginini hidrolize ederek üre ve ornitin üretir; bunlar parazit için besin kaynağıdır. Aynı zamanda nitrik oksit (NO) üretimi için arginin önemli bir substrattır. Arginin yokluğunda, makrofajların hücre içi patojen yıkımı için

temel bir mekanizma olan NO üretimi gerçekleşmez. Ek olarak ROP16, interlökin (IL)-4 ve IL-10 üretimini uyarak bağışıklık yanıtını azaltır (23).

Konak doğal bağışıklığının modülasyonunda başlıca, PV ile konakçı sitozölü arasında mevcut olan ve konakçı hücreye salgılanan çeşitli GRA proteinleri görev alır (24). GRA15, nükleer faktör kappa B (NFkB) yolunu

aktif ederek makrofajlarda IL-12, IL-18 ve IL-18 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır (25, 26). GRA18 anti-inflamatuvar sitokinleri indükler ve interferon gama (IFN- γ) yanıtını ve NF- κ B aktivasyonunu baskılar (24). GRA12, konak savunması için ana sitokin olan IFN- γ direnci için önemli bir virülans faktörü olarak tanımlanmıştır (27).

Tablo 1. İnsanlarda *T. gondii*'ye karşı düzenleyici sitokinlerin profili (27)

Sitokin	Bağışıklık yanıtı	Kaynak	Temel rol	Sinerjistik ilişki	Antagonistik ilişki
INF γ	Proinflamatuvar	CD4 ⁺ , CD8 ⁺ T lenfositler ve NK hücreleri	Makrofaj, NO ve GTPaz sinyal aktivasyonu ile <i>T. gondii</i> 'ye karşı koruma sağlar.	TNF α ve IL18	IL4 ve IL10
TNF α	Proinflamatuvar	Makrofaj, T lenfosit ve bazofil	Akut inflamatuvar yanıtta yer alır.	IFN γ ve IL12	IL4 ve IL10
IL18	Proinflamatuvar	Endotel hücresi	Akut faz yanıtında rol oynar.	TNF α	IL4
IL2	Proinflamatuvar	CD4 ⁺ T lenfosit	Makrofaj ve NK hücrelerinin litik aktivitesinde görevli T lenfositlerin çoğalmasında ve IFN γ salınımını indükler.	IFN γ	IL4
IL4	Antiinflamatuvar	Bazofil	Th1 lenfositlerin ürünlerini antagonize eder, uzun süre maruz kalma kronik toksoplazmozise yol açar.	Th2 sitokinleri	Th1 sitokinleri
IL5	Proinflamatuvar (kronik) Antiinflamatuvar (akut)	Mast hücresi	Akut ve kronik toksoplazmozisde koruyucu rol oynar	IL4 (akut enfeksiyon)	IL12
IL6	Proinflamatuvar	Makrofaj, endotel hücresi, monosit, fibroblast	Bağışıklıkta pleiotropik bir rol oynar; TE ve oküler toksoplazmozisde bariyer oluşturur, NK hücrelerinin aktivitesini artırır, T ve B lenfositlerin olgunlaşmasını sağlar.	IL18 ve TNF α	IL12, IFN γ , ve IL27
IL7	Proinflamatuvar	DC, hepatosit, endotel hücresi	Bellek CD8 ⁺ T lenfositlerin gelişiminde önemli rol oynar	IL15	IL4 ve IL10
IL10	Antiinflamatuvar	CD4 ⁺ T ve B lenfosit, DC, makrofaj, mast hücresi	Hiperinflamasyonu sınırlar, CD4 ⁺ T lenfositlerin aktivitesini kontrol eder, makrofaj ve nötrofillerin mikrobisidal fonksiyonundan sorumludur.	IL6	IL12 ve IFN γ
IL12	Proinflamatuvar	DC, makrofaj, nötrofil	IFN γ üretiminin ana kaynağıdır.	TNF α	IL4 ve IL10
IL15	Proinflamatuvar	Mononükleer fagositler	NK hücrelerin, CD8 ⁺ T ve intraepitelyal lenfositlerin fonksiyonunda ve gelişiminde rol oynar	IL12 ve IL7	IL4 ve IL10
IL17A	Proinflamatuvar	CD8 ⁺ , $\gamma\delta$ T lenfositler, NK hücresi	Nötrofillerin proliferasyonu ve aktivasyonunda görev alan doğal bağışıklık sitokindir.	IL12, IFN γ ve IL6	IL4 ve IL10
IL18	Proinflamatuvar	Makrofaj ve diğer bazı hücreler	NK hücreleri ve T lenfositler tarafından INF γ üretiminde rol alır.	IL12	IL10 ve IL6
IL23	Proinflamatuvar	Makrofaj ve DC'ler	IL12 yokluğunda NK hücreleri ve T lenfositleri uyarır.	IL12	IL10, IL4 ve IL6
TGF β	Antiinflamatuvar	İntraepitelyal lenfosit	Beyin, göz ve gastrointestinal sistemde antiinflamatuvar rol oynar.	IL12	TNF α , TNF β , IFN γ , IL6, ve IL12

Pleiotropik sitokin: Birden çok hücre tipi üzerine etkili olan sitokin IFN (Interferon), IL (İnterlökin), TNF (Tümör Nekroz Faktör), TGF (Transforme Edici Büyüme Faktörü).

Salgılanan parazit proteinlerini (GRA, SAG, ROP...) içeren PV'ler içinde parazitler, lizozomal füzyon ve sonucunda gelişen konak hücre asiditesinden ve fagositozdan korunurlar (17, 22). Takizoitler PV'nin içinde hızla çoğalır ve ardından komşu hücreleri istila etmek için aktif olarak konak hücreden çıkarlar. Serbest kalan takizoitler bu istila, çoğalma ve çıkış döngüsüne devam eder. Litik döngü olarak adlandırılan bu süreç, birçok kez tekrarlandığında önemli ölçüde doku hasarına neden olur ve hastalığın akut fazındaki semptomlardan sorumludur (19, 28).

T. gondii'ye ilk maruziyetten sonra takizoitlerin hızla çoğalması, konak dokularına yayılması ve doku hasarı ile sonuçlanan akut enfeksiyon ortaya çıkar. Akut enfeksiyon dönemi, immunkompetan bireylerde genellikle bağışıklık sistemi tarafından kontrol altına alınır. Ancak immunkompromize bireylerde ensefalit gibi ciddi ve muhtemelen ölümcül komplikasyonlar geliştirme riski bulunmaktadır. Akut dönemin sonunda ve kronik dönemin başında, konakçı bağışıklığı olduğu zaman takizoitler yavaş büyüyen bradizoit formlarına farklılaşarak, başta merkezi sinir sistemi (MSS) ve kas olmak üzere doku kistleri içinde yerleşirler. Doku kistleri akut enfeksiyondan üç gün sonra oluşmaya başlar ve enfeksiyondan yedi hafta sonrasına kadar sayısız hale gelir ve muhtemelen konağın yaşamı boyunca varlığını sürdürür. Konak bağışıklığı baskılandığında bradizoitler, takizoitlere dönüşerek yeniden aktif hale gelebilir. Ara konaklarda uzun süre kalabilme yetenekleri nedeniyle bradizoitler, parazitin yaşam döngüsünde önemli bir rol oynar (19, 29).

T. gondii'ye karşı konak immün yanıtı, sporozoitler veya bradizoitler enterositleri istila ettiği anda başlar. Parazit enfeksiyonuna yanıt olarak enfekte enterositler tarafından salgılanan kemokinler sayesinde lökositler lamina propriaya göç eder ve burada toplanır. Enfeksiyondan 48 saat sonra lamina propria ve lenf düğümlerinde takizoitler görülebilir. Takizoitler, makrofajlar ve dendritik hücreleri (DC'ler) enfekte ettiğinde, konağın dokularına hızla yayılabilir. Sonunda, bağışıklık sisteminin baskısı ve

diğer bilinmeyen faktörler, kronik enfeksiyonla ilişkili aseksüel aşama olan bradizoit dönüşümü tetikler. Farelere bradizoit inoküle edildiğinde, parazitler ookist alımıyla enfekte olan farelere kıyasla daha hızlı yayılır. İnokülasyondan bir saat sonra, fare bağırsak epitelinde bradizoitler tespit edilir ve iki saat içinde takizoitlere farklılaşma meydana gelir (18).

Takizoitlerin bradizoitlere farklılaşması in vivo stres koşulları tarafından tetiklenir. Alkali pH, yüksek ısı, besin açlığı, spesifik ilaçların kullanımı gibi çeşitli durumlarda da takizoitler bradizoitlere farklılaşabilir. Ayrıca IFN- γ , IL-6 gibi sitokinler ve NO bradizoit farklılaşmasını indükler (19).

Semptom ve klinik bulgular

Immunkompetan bireylerde kazanılmış toksoplazmozis olgularının %90'ı asemptomatiktir. Anneden bebeğe konjenital olarak geçtiğinde, yenidoğanlar ve immunkompromize bireylerde görüldüğünde enfeksiyon ağır seyrederek yaşamı tehdit edebilmekte veya sekel nedeni olabilmektedir (2, 7).

Immunkompetan yetişkin ve çocuklar

Semptomatik olgularda en sık rastlanan klinik bulgu; izole, geçici servikal veya oksipital nonsupuratif ve ağrısız lenfadenopatidir (17). Lenfadenopatiye; ateş, baş ağrısı, terleme, kas ağrıları gibi enfeksiyöz mononukleoz benzeri tablo eşlik edebilir. Farenjit, hepatosplenomegali, yaygın makülopapüler döküntü görülebilir. Bazen haftalar hatta aylarca süren "grip benzeri" semptomlar görülebilir (5). Akut enfeksiyon geçiren bazı yetişkin hastalarda oküler toksoplazmozis görülebilir. Yetişkinlerde koryoretinit, konjenital hastalığın geç bir belirtisi ve/veya reaktivasyonu olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı bireylerde nadiren miyokardit, polimiyozit, pnömonit, hepatit veya ensefalit ortaya çıkabilir (17).

Immunkompromize hasta

Immunsupresif hastalarda görülen vakaların çoğu, latent *T. gondii* enfeksiyonunun reaktivasyonundan kaynaklanmaktadır (17). Bu bireylerde latent

enfeksiyonun aktivasyonu ölümcül toksoplazmik ensefalit (TE), miyokardit, koryoretinit veya pnömونيye neden olabilir (7). Akut solunum yetmezliği ve septik şoka benzer hemodinamik anormalliklerle seyreden multiorgan tutulumu şeklinde de ortaya çıkabilir. Toksoplazmozis pnömونisi, kemik iliği nakli alıcılarında ve AIDS'li hastalarda daha sık görülmektedir. Enfeksiyondan en sık etkilenen bölge MSS'dir (17). Klinik, subakut ensefalitten fokal nörolojik defisitli veya defisitsiz akut konfüzyonel bir duruma kadar değişiklik gösterebilir. Baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, nöbetler, fokal motor defisitler, kraniyal sinir anormallikleri, serebellar bulgular, hareket bozuklukları, duysal anormallikler, nöropsikiyatrik bulgular görülebilir. En tipik fokal nörolojik bulgular hemiparezi ve afazidir (1, 17).

AIDS'li hastalarda hücrel immünitenin progresif kaybı (CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/ μ L'nin altında) sonucu latent *T. gondii* doku kistlerinin reaktivasyonu ile TE oluşmaktadır (3, 30).

Gebelikte toksoplazmozis

Akut *T. gondii* enfeksiyonu çoğu hamile kadında asemptomatiktir ve enfeksiyonun en sık görülen klinik belirtisi lenfadenopatidir. Ancak enfeksiyon fetusa bulaşmayla sonuçlanabilir ve fetusa yönelik risk annedeki semptomlarla ilişkili değildir (1). Gebelik öncesinde geçirilen *T. gondii* enfeksiyonu, fetusta risk oluşturmaz. Gebelikte veya gebelikten 4-8 hafta önce geçirilen akut enfeksiyonda veya immunsupresyon nedeniyle reaktivasyon gösteren kadınlarda parazit transplasental olarak fetusa bulaşabilir. Akut enfeksiyondan sorumlu olan trofozoitler plasentayı geçebilir. Gebelik döneminde fetusa *T. gondii* geçişi gestasyon haftası ile ilişkilidir. Gebeliğin erken döneminde geçirilen akut enfeksiyon fetal bulaşma açısından düşük risk oluştururken, ileri gebelik haftalarında geçirilen akut enfeksiyon, fetal enfeksiyon riskini artırmaktadır (31). Konjenital hastalık riski, maternal enfeksiyon ilk trimester esnasında ise %10-25, ikinci trimesterde ise %20-25, üçüncü trimesterde ise %60-90 olarak bildirilmektedir.

Enfeksiyonun 10 ile 24. haftalarda bulaşması ciddi fetal hasara neden olurken, 26 ile 40 haftalık dönemde olan bulaşma fetusta asemptomatik ya da subklinik hastalığa neden olur (1). Yenidoğanlara uygun tedavi yapılmazsa çocukluk veya erken erişkinlik döneminde retinokoroidit ve nörolojik defisit gelişebilir (31).

Konjenital toksoplazmozis

Takizoitlerin transplasental geçişi ile konjenital enfeksiyon meydana gelmektedir. Ultrasonografik değerlendirmede intrakraniyal kalsifikasyonlar, ventriküler dilatasyon, hepatik genişleme, asit ve artmış plasental kalınlaşma konjenital toksoplazmozisi düşündürülen bulgulardır. Konjenital toksoplazmozis, doğumda tamamen asemptomatik olabileceği gibi, ciddi nörolojik ve oküler tutulumla da seyredebilir. Düşük, erken veya ölü doğuma nadiren rastlanmaktadır. Konjenital toksoplazmozisli bebeklerin büyük çoğunluğunda (yaklaşık %75) doğumda belirgin bir klinik bulgu görülmez. Tanımlama genellikle rutin yenidoğan ve anne taraması sırasında gerçekleşir (32).

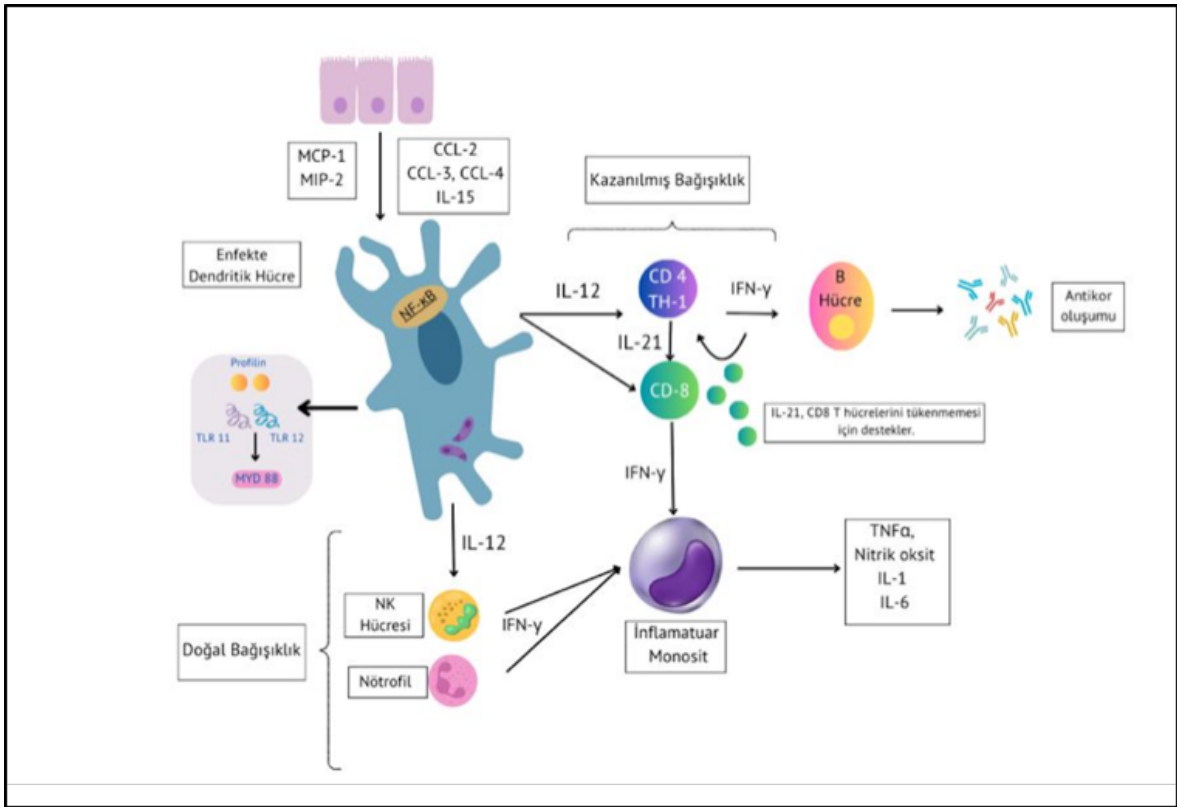
Konjenital toksoplazmozisli yenidoğanlar; hidrosefali, mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyonlar, koryoretinit, şaşılık, körlük, epilepsi, psikomotor veya mental retardasyon, trombositopeniye bağlı peteşi ve anemi gibi çok çeşitli klinik bulgularla gelebilir. Koryoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonları içeren klasik triad ise oldukça nadir görülür (17). Maternal enfeksiyon her zaman fetal enfeksiyonla sonuçlanmadığından fetal enfeksiyonun oluşup oluşmadığının belirlenmesi kritik öneme sahiptir (31). Fetusta konjenital toksoplazmozis testi, annenin enfeksiyonu doğrulandığı zaman veya intrakraniyal kalsifikasyonlar veya serebral ventriküler dilatasyon gibi sonografik bulguların olduğu durumlarda yapılmalıdır. Amniyotik sıvıdaki *T. gondii* DNA'sının pozitif PCR sonucu fetustaki tanıyı doğrular (32). Yanlış negatiflik riskini azaltmak için PCR, 18. gebelik haftasından sonra önerilmelidir (31).

Immunité

T. gondii takizoit formuna dönüştükten sonra doğal

bağışıklık mekanizmalarını güçlü bir şekilde uyarır. Parazit kontrolünden başlıca sorumlu doğal bağışıklık hücrelerinden biri nötrofillerdir ve aynı zamanda IL-12 kaynağıdır. DC ve makrofajlar profesyonel antijen sunan hücrelerdir ve IL-12 de üretirler. TE'de, beyinde parazitlerin çoğalmasının kontrol edilmesinde, özellikle inflamatuvar monositler ve mikroglialar (tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), NO, IL-1 α ve IL-6

üretirek) kritik öneme sahiptir (33) (Şekil 1). Kuvvetli, etkin bir immün yanıt, *T. gondii*'nin periferik kandan tamamıyla temizlenmesini ve tüm dokulardaki takozoit miktarının önemli ölçüde azalmasını sağlamaktadır. İmmünokompetan konaklarda, doku kistleri yıllarca varlığını sürdürebilir, bağışıklık, latent enfeksiyonu ortadan kaldırmaz (29).



Şekil 1. *T. gondii*'ye karşı immün yanıt

Enfekte enterositlerden, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1/CCL2) ve makrofaj inflamatuvar protein-2 (MIP-2/CXCL8) gibi güçlü kemokinler salgılanır. Bu kemokinler, dolaşımdaki nötrofillerin ve inflamatuvar monositlerin enfeksiyon bölgesine göçünü tetikler. İnflamatuvar monositler, dendritik hücrelere (DC) ve makrofajlara farklılaşır ve burada nötrofillerle birlikte enfeksiyona yanıt olarak IL-12 üretirler. Toll like reseptör 11 (TLR11) ve TLR12, *T. gondii* türevi profilin proteini için ana reseptörlerdir. TLR, patojenlerin tanınmasında ve DC'lerin aktivasyonunda merkezi bir rol oynar. TLR'lerin *T. gondii* yüzeyinde eksprese edilen ligandlarla etkileşimi ve sonrasında miyeloid farklılaşma alanı-88'e (MyD88) bağlanması sonucu makrofajlarda ve DC'lerde STAT-1 ve NF- κ B gibi hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve IL-12 üretimi gerçekleşir. IL-12, NK hücrelerini ve CD4+ ve CD8+ T lenfositlerini IFN- γ üretmeleri için uyarır. Fonksiyonel CD4+ T lenfositleri, uzun vadeli CD8+ T lenfosit bağışıklığının korunması için kritik olan IL-2 ve IL-21'i üretir.

Doğal ve nonspesifik immün cevap

Organizmayla ilk karşılaşan yer bağırsak mukozasıdır (4). Diğer birçok hücre içi patojen gibi, doğal immünite *T. gondii* enfeksiyonuna karşı ilk savunma hattıdır. İmmün yanıt patojenle ilişkili moleküllerin (PAMP'lar); TLR'ler (Toll like reseptörler), C tipi lektinler ve Nod benzeri reseptörler gibi patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla tanınmasıyla başlamaktadır (33). PRR'ler tarafından ligand tanınması, TNF- α , IL-6 ve IL-12 dahil olmak üzere proinflatuar sitokinleri indükler (4).

Akut enfeksiyonun erken aşamalarında makrofajlar, nötrofiller, DC'ler ve doğal öldürücü (NK) hücreleri enfeksiyonu sınırlamak için IL-12, IFN- γ ve TNF- α üreterek parazit çoğalmasının kısıtlanmasında önemli bir rol oynamaktadır (29) (Şekil 1). IFN- γ uyarımı, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon faktörünü (STAT1) aktive eder. IFN- γ 'nın STAT1'i aktive etmesi, NF κ B sinyalini kullanan TNF- α , IL-1 ve CD40L gibi diğer faktörlerle sinerji oluşturur. Bu uyarılar birlikte, *T. gondii*'ye direnç için kritik olan, indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) ve bağışıklıkla ilgili GTPazları (IRG'ler) kodlayan çok sayıda genin ekspresyonunu indükler (34). Parazit transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonunu engelleyerek, makrofajların IL-12 veya TNF- α üretme yeteneğini inhibe edebilir ve böylece parazit konağın bağışıklık tepkisinden kaçabilir (29).

IL 12 üretimi

Nötrofiller ve inflammatuar monositler, ince bağırsağın lümeninde ilk tespit edilen hücrelerdir. Enfekte enterositlerden, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1/CCL2) ve makrofaj inflammatuar protein-2 (MIP-2/CXCL8) gibi güçlü kemokinler salgılanır. MCP-1 ve MIP-2 gibi enfeksiyon bölgesindeki hücrelerden salgılanan kemokinler, dolaşımdaki nötrofillerin ve inflammatuar monositlerin enfeksiyon bölgesine göçünü tetikler. Enflamatuar monositler DC'lere ve makrofajlara farklılaşır ve burada nötrofillerle birlikte enfeksiyona yanıt olarak IL-12 üretirler (18) (Şekil 1). Antijen uyarımını takiben

makrofajlar ve DC'ler tarafından salınan IL-12 akut enfeksiyon sırasında anti-*T. gondii* aktivitesi için kritiktir (29).

TLR, patojenlerin tanınmasında ve DC'ler) inaktivasyonunda merkezi bir rol oynar (35). *T. gondii* GPI (glikosil fosfatidil inositol) ile bağlı proteinlerin TLR 2 ve 4 tarafından, profilin proteinin TLR11 ve 12 tarafından tanınması, güçlü sitokin tepkilerini indükler (36). TLR'ye bağlı IL-12 üretiminin indüksiyonunda CD8+ T lenfositler ve DC'ler, en önemli hücrelerdir (37). *T. gondii* enfeksiyonu sırasında hücrelerin IL-12 üretme yeteneği, TLR için bir adaptör molekül olan miyeloid farklılaşma faktörü 88'in (MyD88) aktivasyonuna bağlıdır (18). TLR'lerin *T. gondii* yüzeyinde eksprese edilen ligandlarla etkileşimi ve sonrasında miyeloid farklılaşma alanı-88'e (MyD88) bağlanması sonucu makrofajlarda ve DC'lerde STAT-1 ve NF- κ B gibi hücre içi sinyal yolları aktive edilir. TLR11-12, parazit için gerekli bir aktin bağlayıcı protein olan profilini tanıır (Şekil 1). Bu protein parazitin hareketliliğini ve konak hücre istilasını düzenler (4, 18, 37). Parazitteki profilin geninin silinmesi, DC'ler tarafından proinflatuar sitokinlerin üretimini ortadan kaldırır (35). DC'ler, *T. gondii* profilinin tanınmasında ve ardından MyD88 aracılığıyla hücre içi sinyal yollarının aktive edilerek TH1 aktivasyonunda, IL-12 ve CCL2 üretiminin indüklenmesinde çok önemli bir role sahiptir. MyD88 eksikliği olan farelerde, *T. gondii* enfeksiyonunu takiben IL-12 ve IFN- γ 'nın üretimi kusurlu bulunmuştur. IL-12 tedavisinin MyD88 eksikliği olan fareleri *T. gondii* enfeksiyonundan koruyamadığı gözlenmiştir. Bu gözlem, TLR kaynaklı MyD88 aktivasyonunun *T. gondii*'ye karşı konak direnci için gerekli olduğu fikrini doğurmuştur (4, 18, 37). Ayrıca kemokin reseptörü CCR5 eksikliği olan farelerde *T. gondii* enfeksiyonuna yanıt olarak IL-12 üretiminin azaldığı gösterilmiştir. *T. gondii*'den türetilmiş siklofilin-18 (TgCyp18), DC'ler üzerinde CCR5 tarafından tespit edilir, böylece IL-12 ekspresyonu uyarılır (4).

İnsanlar fonksiyonel TLR11'den ve TLR12 geninin tamamından yoksundur, ancak yine de koruyucu bir

bağışıklık tepkisi oluşturma kapasitesine sahiptirler. *T. gondii* profilini, insanlarda diğer reseptör sınıfları tarafından tanınabilir veya *T. gondii* profilini inflamazom aktivasyonunu tetikleyebilir (37). TLR11 ve TLR12 yokluğunda TLR7 ve TLR9'un insanlarda *T. gondii*'nin tanınmasında rolü olabileceği düşünülmektedir ancak insan DC'leri, monositleri ve nötrofillerinde TLR'den bağımsız farklı bir mekanizmanın işlev görmesi muhtemeldir. CD16+ monositler ve DC1 dendritik hücreler, insan periferik kanında *T. gondii*'ye yanıt olarak IL-12 ve TNF- α üreten başlıca miyeloid hücre popülasyonlarıdır. Parazitin fagositozu ve lizozomal asitleşme ile sitokin üretimi tetiklenmektedir. Ayrıca *T. gondii* profilini, insan monositlerini TLR5'e bağımlı bir şekilde IL-6 ve IL-12 salgılaması için uyarmaktadır (37-39).

Fare DC'leri büyük miktarlarda IL-12 üretirken, insanın *T. gondii*'ye tepkisi ağırlıklı olarak CCL2 ekspresyonuyla karakterizedir. İnsan monositleri ve DC'leri, parazitle enfekte olmuş hücrelerden salınan alarmin S100A11 proteinini algılar ve monositlerin enfeksiyon bölgesine toplanması için CCL2 salgılar (33, 40).

Edinsel immün cevap

T. gondii enfeksiyonuna karşı konakta hem hücresel hem de hümmoral immün yanıt uyarılmaktadır (21). Edinsel bağışıklık yanıtı, TLR'ler gibi PRR'lerle patojenlerin tanınmasından sonra, antijen sunan hücreler [APC'ler (makrofaj, DC)] tarafından başlatılır (11). IL-12 üreten DC'ler sadece doğal yanıtın uyarılmasında değil, adaptif bağışıklığın şekillenmesinde de önemli rol oynamaktadır (3) (Şekil 1). *T. gondii* enfeksiyonuna yanıt olarak DC'lerin ve makrofajların aktivasyonu, IL-1 β ve TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin üretimiyle sonuçlanır. Bu sitokinlerin üretimi IL-12 bağımlıdır. DC'lerde, makrofajlarda üretilen IL-12, NK hücrelerin, CD4+ T ve sitotoksik CD8+ T lenfositlerin proliferasyonunu uyarak IFN- γ üretimine yol açar (4) (Şekil 1). CD4+ T lenfositleri, T hücresi büyüme faktörü olan IL-2 üretir. IL-2 ve IFN- γ ; CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin aktivasyonunu,

CD8+ sitotoksik T lenfositlerin öldürme kapasitelerini artırır. IFN- γ , STAT-1 yoluyla, NO, reaktif oksijen türleri (ROS) ve bağışıklıkla düzenlenen GTPazlar (IRG'ler) gibi antiparazitik ürünlerin oluşumuna yol açar (11). Çalışmalar normalde avirülent olan *T. gondii* suşlarının, T lenfosit eksikliği olan hayvanlarda oldukça virülen hale geldiğini göstermektedir (29).

B lenfositlerin *T. gondii* enfeksiyonuna karşı koruyucu rolü kapsamlı bir şekilde tanımlanmamış olsa da yapılan çalışmalar B lenfosit eksikliği olan farelerin toksoplazma enfeksiyonuna karşı duyarlılığının arttığını göstermiştir. T foliküler yardımcı hücreler (Tfh) aracılı B lenfosit yanıtının, toksoplazmaya karşı koruyucu bağışıklıktaki rolünü ortaya koyacak araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (33).

Hücresel immünite

Hücresel immünite, konakçı tarafından *T. gondii*'ye karşı kullanılan baskın, spesifik, koruyucu bağışıklıktır. Makrofajlar, T lenfositler, NK hücreler ve sitokinler spesifik hücresel immün yanıtlarda rol oynayan başlıca unsurlardır (29). Toksoplazmaya karşı hücresel bağışıklıkta hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositler etkindir ve CD8+ T lenfositler kronik enfeksiyonu kontrol altında tutmada baskın bir rol oynar. NK ile birlikte CD4+ T lenfositler akut enfeksiyon sırasında IFN- γ 'nın ana kaynağıdır. HIV hastalarında, CD4+ T lenfositlerin *T. gondii* enfeksiyonunun kontrolündeki önemi daha net anlaşılmıştır (33).

T. gondii'ye ait antijenik yapıdaki peptidler major histokompabilite kompleks sınıf II'ye (MHC II) bağlanıp profesyonel APC'ler üzerinden CD4+ Th0 (naif) lenfositlere sunulur. IFN- γ , sinyal iletici ve transkripsiyon 1 aktivatörü (STAT1) aktifleştirerek T-bet'i düzenler ve Th1 farklılaşmasını uyarır. APC'lerden üretilen IL-12, STAT4 bağımlı bir mekanizmayla IFN- γ üretimini güçlendirir. T-bet, T-box ailesinin bir üyesidir ve Th1 farklılaşma ve fonksiyonları ile ilişkili anahtar transkripsiyon faktörüdür. T-bet eksik T hücreler Th1 lenfositlere farklılaşamaz. Th1 farklılaşmasında en önemli sitokinler IFN- γ ve IL-12'dir. IL-12 daha fazla CD4+

Th1 oluşmasını sağlayarak hücrel immün yanıtı güçlendirmektedir (21, 41). Farklılaşmadan sonra Th1 lenfositler, IL-2, IFN- γ , TNF- α gibi makrofaj, NK hücreleri ve CD8+ T lenfositleri uyaran proinflamatuvar sitokinleri üretirler (Şekil 1). Th1 lenfositler IL-2 salgılayarak; kronik enfeksiyonla savaş için gerekli olan CD8+ T lenfosit bağışıklığının oluşmasına ve sürdürülmesine katkı sağlar (33, 41).

Birçok hücre içi patojene benzer şekilde, CD8+ T lenfositler kronik *T. gondii* enfeksiyonuna karşı uzun süreli bağışıklıkta kritik öneme sahiptir (33). Genel olarak kronik enfeksiyonda CD8+ T lenfositler, *T. gondii*'ye karşı IFN- γ üretiminin ana kaynağıdır (27, 33). CD8+ T lenfositler, IFN- γ üretme yeteneklerine ek olarak, enfekte hücrelere karşı perforin bağımlı sitolitik aktivite de sergilerler (33).

Fonksiyonel CD4+ T lenfositler, uzun vadeli CD8+ T lenfosit bağışıklığının korunması için kritik olan IL-2 ve IL-21'i üretir (Şekil 1). Enfeksiyon kronikleştiğinde, CD4+ T lenfositlerde artan BLIMP-1 ekspresyonu, yüzeylerindeki inhibitör reseptör moleküllerinin (örneğin: LAG 3, PD-1) yukarı regülasyonuna neden olur. Bu durum CD4+ T lenfositlerin tükenmesine/ işlevsizliğine yol açar ve CD4+ T lenfositlerden sitokin (IL-2/IL-21) üretiminin azalmasına neden olur. Sonuçta CD4+ T lenfositlerin tükenmesi, CD8+ T lenfosit işlevselliğinde azalmaya yol açacağı için uzun süreli bağışıklık tehlikeye girer (3).

CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin kronik toksoplazmozise karşı bağışıklıkta sinerjik bir rol oynadığı bildirilmiş olsa da efektör rol öncelikle CD8+ popülasyonuna atfedilmektedir, çünkü CD8+ T hücrelerinin tükenmesi enfekte hayvanların ölümüyle sonuçlanmaktadır (42). CD4+ T hücrelerinin özel bir alt kümesi olan Tfh'ler, germinal merkezlerin oluşumu ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşması için gereklidir.

TE'de güçlü bir CD8+ T lenfosit bağışıklığı oluşturulmasına rağmen, kontrol noktası (checkpoint) inhibitörlerinin, özellikle de PD-1'in artan ekspresyonu nedeniyle bu hücrelerin işlevselliği tehlikeye girmektedir. PD-1'in artan ekspresyonu CD8+ T lenfositlerin tükenmesine ve fonksiyon kaybına

neden olur. Kontrol noktası inhibitörlerinin yüksek ekspresyonu bellek yanıtının gelişimini engeller. CD8+ T lenfositlerin kaybı, dokularda takizoitlerde artış ve bradizoitlerde azalma ile kendini gösteren latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonuna neden olur. Yapılan çalışmalarda, anti PDL-1 tedavisi CD8+ T hücre fonksiyon bozukluğunu tersine çevirmiş ve bu durumun artan IL-21R ekspresyonu ve Tfh hücreleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (33, 42).

Düzenleyici T lenfositler (Treg'ler) de CD4+ T lenfositlerin bir alt kümesidir. Treg'ler bağışıklık sisteminin yabancı antijenlere tepkisi ile kendi antijenlerine tepkisinin dengede kalmasını sağlamak için bağışıklık tepkilerini baskılayarak, homeostazi ve immun toleransı güçlendirirler (27, 43). Treg'ler, TGF- β ve IL-10 gibi inhibitör faktörleri salgılayarak ve IFN- γ gibi Th1/Th17 hücreleri tarafından üretilen inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek bağışıklık tepkisini modüle ederler (44). *T. gondii* enfeksiyonu sırasında, IL-27 ve IL-12, IL-2 üretimini sınırlamak için sinerji oluşturur. IL-2'nin azalan konsantrasyonu, Treg'lerin inhibisyonuna neden olur. Bu inhibisyon güçlü bir Th1 immün yanıtı için gereklidir (4). Enfekte olmuş farelerin Treg hücrelerinden yüksek düzeylerde apoptotik belirteçler eksprese edilmiştir. *T. gondii* ile enfekte farelere Treg transfer edildiğinde, bu farelerde daha düşük IFN- γ ve TNF- α seviyeleri ve artmış hayatta kalma süreleri gözlenmiştir. Ancak bu farelerin beyinlerinde kist sayısının ve parazit yükünün daha yüksek olduğu bildirilmiştir (27). *T. gondii* ile enfekte olmuş hamile fare modelinde plasentadaki Treg sayısının azaldığı bulunmuştur. Treg sayısının azalması, *T. gondii* enfeksiyonunun tetiklediği apoptoz ile ilişkilidir (44). *T. gondii* enfeksiyonuna bağlı fetal abortus, gebe konakta Treg sayılarındaki azalmaya bağlanmıştır (3).

Sitokinler

Immunkompetan bireylerde antijenin, APC'lerle etkileşimi koruyucu bir bağışıklık yanıtı oluşturur, bu etkileşim proinflamatuvar sitokinlerin (IL1 β , IL12, IL18, TNF- α ve IFN- γ) üretimini başlatmak için NF- κ B'nin

translokasyonunu indükler. Proinflamatuvar sitokinler, doğal ve edinilmiş bağışıklığı başlatmak ve sürdürmek için anahtar faktörler arasındadır. APC'lerin ve edinilmiş bağışıklık sistemi hücrelerinin (B ve T lenfositler) aktivasyonu üzerine çeşitli sitokinler üretilir (27). Parazitle enfeksiyonun sonucu, sırasıyla parazit proliferasyonunu baskılayan ve inflamatuvar yanıtı kontrol eden proinflamatuvar ve antiinflamatuvar (IL4, IL10, TGF- β , IL-27) sitokinler arasındaki dengeye bağlıdır (45).

İnsanlarda düzenleyici sitokinlerin profili konağın bağışıklık durumuna ve *T. gondii* suşlarının virülansına bağlı olarak değişir (27, 29). *T. gondii*'nin üç önemli suşu (tip I, II ve III) arasında; tip I suşu, tip II ve tip III suşlarına kıyasla daha öldürücüdür. Tip I (RH suşu) ile enfekte olmuş hücrelerde, NF- κ B'nin translokasyonu gerçekleşmez ve bu da baskın sitokin tipinin antiinflamatuvar sitokinler olmasıyla sonuçlanır. Antiinflamatuvar sitokinlerin baskın olması durumunda *T. gondii*'nin proliferasyonu artar. Proinflamatuvar sitokinler baskınsa, IFN- γ üretimi tetiklenir ve parazit proliferasyonu inhibe edilir (27).

IFN- γ , takizoit büyümesini sınırlandırdığı için enfekte konağın korunmasında rol alan başlıca sitokindir (45). IFN- γ , paraziti öldürmek için oksidatif ve nonoksidatif metabolizmalarını artırarak, sırasıyla hidrojen peroksit ve NO salgılatmak üzere makrofajları aktive eder. iNOS, IFN- γ ile indüklenir. iNOS aktivasyonu yoluyla üretilen NO, intraserebral parazit proliferasyonunu inhibe ederek enfeksiyonun kronik fazında rol oynar ve ilerleyici TE'nin alevlenmesini önler (4, 29). IFN- γ ayrıca indolamin 2,3-dioksijenaz aktivitesini artırarak parazitin büyümesi için gerekli olan triptofanın parçalanmasına neden olur (29).

TNF- α ; monositler, makrofajlar ve T lenfositler tarafından üretilen akut inflamatuvar yanıttan sorumlu olan pirojenik bir faktördür. Makrofajları aktive etmek ve parazit replikasyonunu inhibe etmek için gereklidir (27, 29). NK hücrelerinden IFN- γ üretimi yoluyla makrofajlarda mikrobisidal aktivite gösterme yeteneğine sahiptir. TNF- α , *T. gondii* enfeksiyonuna

karşı direncin geliştirilmesi için IFN- γ ile sinerjistik olarak işlev görür. Dolayısıyla toksoplazmozise karşı koruyucu bağışıklıkta önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bazı araştırmacılar tarafından TNF- α 'nın serebral ve hepatik otoimmüniteyi ortaya çıkardığı ve farelerde *T. gondii*'nin intraserebral yayılmasına yardımcı olduğu rapor edilmiştir (27).

IL-1, *T. gondii* enfeksiyonu sırasında inflamasyonu artıran TNF- α ile sinerjistik rol oynayan, akut faz yanıtına neden olan sitokindir. TNF- α ve IL-1 β , fare makrofajları ve insan fibroblastında *T. gondii*'nin hücre içi çoğalmasını engeller (27). İnflamatuvar aktivasyonun anahtar sitokini olan IL-1 β , fareleri ölümcül *T. gondii* enfeksiyonundan korur. IL-1 reseptörü olmayan fareler çok daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir (24). Fareler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, *T. gondii*'nin takizoitleri ile enfeksiyon sırasında uygulanan rekombinant TNF- α ve/veya rekombinant IL-1 β 'nın koruyucu rolü gösterilmiştir (27). Bu nedenle, akut enfeksiyon sırasında parazit kontrolü için inflamatuvar aktivasyon kritik öneme sahiptir (24).

IL-2, yalnızca CD4+ T lenfositler tarafından üretilir. CD8+ T lenfositlerin gelişimi ve proliferasyonunda önemli role sahiptir. T lenfosit büyüme faktörü olarak kabul edilir. *T. gondii* enfeksiyonu sırasında IFN- γ üretimi için T lenfositlerin proliferasyonunu indükler. Rekombinant IL-2 ile tedavi edilen farelerde, intraserebral kist sayısının azaldığı ve farelerin hayatta kalma oranlarının arttığı görülmüştür (27).

IL-6 temel olarak akut faz yanıtında, hematopoezde ve serebral toksoplazmozisde rol oynar. NK hücrelerinin sitotoksik aktivitelerini artırmasını sağlar ve ayrıca antikor salgılayan B lenfositlerin olgunlaşmasında ve T lenfositlerin farklılaşmasında rol oynar. Bu sitokin, IL-1 β ve TNF- α ile sinerjik olarak işlev görür. Bu nedenle baskın olarak hepatosit kaynaklı akut inflamatuvar proteinlerin üretimine aracılık eden bir pirojenik faktördür (27). Transmembran proteini gp130, IL-6'yı da içeren birkaç sitokin tarafından kullanılan sinyal ileten bir reseptördür. IL-6 ve gp130, konağın

parazit replikasyonunu kontrol etmesini sağlayan koruyucu bir bağışıklık tepkisinin geliştirilmesi için gereklidir. IL-6 patojen replikasyonunun kontrolüne katkıda bulunur veya patolojiyi sınırlar (46). IL-6 eksikliği olan farelerde kist yükü fazladır ve parazit replikasyonunun kontrol edilememesiyle ilişkili ciddi bir ensefalit tablosu ortaya çıkar. Astrositlerde gp130 bulunmayan fareler, kontrolsüz parazit çoğalması nedeniyle enfeksiyona daha duyarlıdır ve bu farelerde serebral patolojiler sıklıktır. Bu nedenle IL-6 ve gp130, konağın parazit replikasyonunu kontrol etmesine izin veren koruyucu bir bağışıklık tepkisinin geliştirilmesi için gereklidir (47).

IL-10 antiinflamatuvar bir sitokindir. CD4⁺ Th2 ve B lenfositler, makrofajlar ve DC'ler bu sitokinin kaynağıdır. IL-10, iNOS enzimi, IFN- γ ve IL-12'nin fonksiyonlarını azaltarak makrofajların ve nötrofillerin mikrobisidal aktivitelerini baskılar. IFN- γ ve makrofajlardan salınan proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder (27). Böylece konakta artmış inflamasyon ve doku hasarına neden olan immun yanıtı baskılar. Dolayısıyla IL-10 ve IL-12, enfeksiyonun başlangıç aşamasında IFN- γ sentezinin düzenlenmesinde rol oynayan iki ana antagonisttir (48). Bir çalışmada IL10'un, makrofajların L-arginin bağımlı mikrobisidal aktivitesini inhibe ederek hücre içi takizoitlerin gelişimini artırdığı vurgulanmıştır.

IL-4, Th1 lenfosit sitokinlerini baskılayan Th2 lenfositler tarafından üretilen bir sitokindir. *T. gondii* akut enfeksiyonunda IL-4, Th1 lenfositlerin ürünlerini antagonize ederek farelerde ölüm oranlarını azaltmış ancak IL-4'e uzun süreli maruziyet, farelerde, beyindeki kistlerinin artmasıyla ve kronik toksoplazmozisle sonuçlanmıştır (27).

***T. gondii* enfeksiyonunda otofaji**

Otofaji, çoğu ökaryotik hücrede bulunan, lizozomların sitozolik bileşenleri bozduğu ve geri dönüştürdüğü programlanmış bir hücre ölüm tipidir (49-51). Otofajinin, enfeksiyonlara karşı önemli bir savunma mekanizması olarak hücre içi patojenlerin yakalanması ve ortadan kaldırılmasında doğal

bağışıklık yanıtının ayrılmaz bir bileşeni olduğu düşünülmektedir (51). Hücre içi materyalin yutulup, içeriğinin parçalanması ve geri dönüştürülmesi için lizozomlarla birleşecek olan otofagozom adı verilen çift membranlı bir yapının oluşumuna dayanır. AuTophagy ile ilişkili (ATG) proteinler bu süreçleri koordine eder (49). *T. gondii*'nin enfekte konakçı hücrelerde esas olarak CD40 tarafından uyarılan otofajik yolları indüklediği gösterilmiştir (51, 52). CD40, makrofajlar tarafından *T. gondii*'nin öldürülmesine ve PV'ler çevresinde otofagozomların toplanarak parazitin lizozomal bozulmasına yol açan hücre aracılı bağışıklığın ana düzenleyicisidir (23). Ek olarak IFN- γ , ATG'ye bağımlı bir sinyal kaskadını indükleyerek *T. gondii*'nin ortadan kaldırılmasında rol oynar (52).

Hümorale immünite

Hümorale immün yanıtta sentezlenen antikorlar konağın korunmasında küçük bir role sahip gibi bilirse de kompleman varlığında parazit lizisinde önemlidir ve *T. gondii* çoğalmasını azaltabilir. Antikor opsonizasyonu makrofajlar tarafından parazitlerin fagositozunu indükler. Ek olarak, antikorların hücre dışı parazitleri öldürebildiği bilinmektedir. Antikor yanıtı insanlarda toksoplazmozisin teşhisi için önemlidir. Fare periton sıvısında *T. gondii* enfeksiyonu sırasında, IgM üretilen ilk antikordur ve enfeksiyondan iki gün kadar sonra tespit edilebilirken, serum IgM ancak ilk haftanın sonunda ortaya çıkar. Bu immüno globulinler kompleman sistemini aktive eder ve aglütinasyonu tetikleyerek yüksek düzeyde sitotoksositeye yol açar (29).

IgM, ilk oluşan antikordur ve enfeksiyonun ilk haftasında artmaya başlar, bir ay içinde platoya ulaşır. Spesifik IgM antikorlarının seviyeleri 1 ile 6 ay içinde azalır. Hastaların %25'inde 7 aydan kısa bir süre içinde negatif hale gelir ancak genellikle bir yıl veya daha uzun süre tespit edilebilir (16). Dolayısıyla akut ve kronik enfeksiyon ayrımı yapılamaz (5). Birçok çalışma edinilmiş enfeksiyona sahip kişilerde IgM'nin 40-50 hafta boyunca, hamile kadınlarda 25-65 hafta boyunca

tespit edildiğini göstermiştir. IgM'nin kalıcılığının gebelik ve edinilmiş enfeksiyonda daha fazla olduğu, konjenital enfeksiyona sahip çocuklarda ise pozitifliğin 30 haftaya kadar görüldüğü belirtilmiştir. IgM persistansı birkaç mekanizmayla açıklanabilir. Parazitin formları (sporozoit, takizoit ve bradizoit) arasındaki antijenik farklılıklar IgM persistansının bir nedeni olabilir. Kronik enfeksiyona sahip bireylerde, immunsupresyon, *T. gondii* bradizoitlerinin tekrar takizoitlere dönüşmesine neden olur. Bu dönüşüm yeniden B hücrelerini antikor üretmeleri için uyarabilir. Doğal antikorlar da IgM persistansının bir diğer nedeni olabilir. B lenfositlerin alt tipi olan B-1 hücreler ve Marjinal Zon B hücreleri (MZB'ler) yaşamın erken dönemlerinde karşılaşılan enfeksiyonlara karşı korumada önemli olan "doğal antikorlar" üretir. Doğal antikorlar, bakteriyel kapsüler polisakkaritler gibi BCR veya TLR ligandları, mikrobiyotaya veya otoantijenlere karşı yanıt verir. Dolayısıyla birçok enfeksiyona karşı ilk savunma hattını oluşturur ve immün komplekslerin, apoptotik hücrelerin ve aterosklerotik plakların tanınması ve ortadan kaldırılması yoluyla homeostazisin korunmasına yardımcı olurlar. Doğal antikorlar çoğunlukla IgM yapısındadır. Doğal antikorlar, *T. gondii* moleküllerini tanı; diğer patojenlerle, mikrobiyotayla ve hatta HSP70 gibi konakçı antijenleriyle çapraz reaksiyon gösterebilir (53).

IgG ise enfeksiyonun 2. haftasında artmaya başlar, 2. ayda zirve yapar ve 1. yıldan sonra azalmaya başlar ve bazal bir seviyede (bradizoit formlarına karşı gelişen antikorlar) kişinin hayatının sonuna kadar saptanabilir (5, 16).

IgG'ler, monositler, makrofajlar ve çok çekirdekli dev hücreler üzerinde bulunan Fc reseptörleri aracılığıyla antikor bağımlı hücresel sitotoksitesite (ADCC) ve opsonizasyon sağlarlar. Ayrıca kompleman veya NK hücrelerinin aracılık ettiği sitolizi tetiklerler. IgG plasentayı geçebildiği için fetusun korunmasında önemli bir rol oynar (29).

IgA antikorları Toksoplazma enfeksiyonunun erken döneminde oluşmakta ve 3-9 ay arasında

düşmektedir. IgA antikorları akut erişkin enfeksiyonunda, aktif hastalığı olan veya olmayan immunkompromize hastalarda ve konjenital olarak enfekte olmuş yenidoğanlarda saptanabilir. Konjenital toksoplazmozisde IgA antikor testlerinin duyarlılığı, IgM testlerinden daha fazladır. Bazı konjenital toksoplazmozis vakalarında, IgM antikorları negatif olmasına rağmen IgA ve IgG antikorları tespit edilerek tanı konabilmektedir (54).

IgE antikorları; akut enfeksiyonda, konjenital olarak enfekte bebeklerde, konjenital toksoplazmik koryoretiniti olan çocuklarda ve TE'li hastalarda tespit edilebilir. İmmunkompromize hastalarda IgE bulunması koryoretinit veya hastalık reaktivasyonu gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (54).

Aşı çalışmaları

Evcil hayvanlar ve çiftlik hayvanları için aşılar ticari olarak mevcut olmasına rağmen, insanlarda *T. gondii* enfeksiyonuna karşı aşılar hala geliştirilme aşamasındadır. Konjenital toksoplazmozis nedeniyle koyun endüstrisindeki kayıpları azaltmak için modifiye bir *T. gondii* suşundan (S48) hazırlanan zayıflatılmış canlı aşı Toxovax®(MSD, Yeni Zelanda), Avrupa ve Yeni Zelanda'da onay almıştır. Bununla birlikte, ideal bir aşı geliştirmek, *T. gondii* genomunun karmaşıklığı, yaşam döngüsü ve suş çeşitliliği nedeniyle önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. *T. gondii* aşıları üzerine yapılan araştırmalar, temel olarak inaktive aşılar, ekskretuar-sekretuar antijen aşıları, canlı atenue aşılar, subunit aşılar, DNA aşıları, epitop aşıları ve mRNA aşılarını içerir (55).

Ekskretuar-sekretuar antijen (ESA) aşıları

Takizoitler tarafından üretilen ekskretuar-sekretuar antijenler (ESA), konağın serum ve beyin omurilik sıvısında dolaşan antijenlerin çoğunu oluşturur. ESA bağışıklaması, yüksek virülanslı suşların parazitemisini azaltarak ve enfeksiyonları kontrol altına alarak hayvanların hayatta kalma oranlarını artırabilir fakat tam bir bağışıklık

oluşturmaz. ESA'nın subkutan enjeksiyonu, *T. gondii* enfeksiyonundan sonra domuzlarda doku kistlerinin oluşumunu kontrol grubuna kıyasla azaltmıştır (55).

Canlı atenüe aşı

Gama ışınlama, kimyasal muamele ve çoklu pasajlar ile virülansı azaltılmış, yaşam döngüsünü tamamlayamayan zayıflatılmış bir *T. gondii* suşu kullanılır. Aynı zamanda, suşun antijenikliği korunarak konakçıda bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarılmakta, bu da konakçının hafıza hücreleri üretmesine ve yeniden enfeksiyonu önlemesine olanak sağlamaktadır. Günümüzde ticari olarak satılan tek toksoplazmozis aşısı Toxovax, atenüe S48 suşundan elde edilen aşıdır. Oral canlı zayıflatılmış aşı, *T. gondii*'nin doğal enfeksiyon durumunu taklit eder ve hastalığa neden olmadan *T. gondii*'ye karşı konak hücrel ve humoral bağışıklığı indükler ve deneylerde %100 bağışık yanıt oluşturur. Mevcut *T. gondii* aşı araştırmaları, canlı atenüe aşının en etkili aşı olduğunu göstermektedir. Fakat canlı zayıflatılmış aşılarda da kısa raf ömrü, taşıma personeli için güvenlik sorunları, etik nedenler gibi dezavantajları vardır ve bu da onları insanlar için uygun hale getirmez. Ayrıca, canlı atenüe aşılar, bilinmeyen genetik arka planları nedeniyle virülen tipe geri dönerek ters etki yaratabilir (55).

Subunit aşılar

T. gondii'nin yalnızca bağışıklık sistemi tarafından tanınan antijenik kısımları kullanılarak oluşturulur. Rekombinant ısı şok proteini 70 (rTgHSP70) ile aşılanmış farelerde, peritoneal makrofajlarda yüksek ve sürekli NO üretimi indüklenmiştir. rTgHSP70 bağışıklığı beyinde iNOS ekspresyonunu artırmış ve serebral kist oluşumunu azaltmıştır. Alt birim aşılarda ana dezavantajı, daha az bağışık yanıt sağlamaları ve genellikle taşıyıcı veya adjuvana ihtiyaç duymalarıdır (55).

DNA aşıları

DNA aşıları, patojene ait hedeflenen bir antijeni içeren bakteriyel plazmitlerden oluşur. Plazmitler

prokaryotik replikasyon orijinine sahip oldukları için replikasyon sadece bakteri hücresindeyken gerçekleşir. Antijenik proteinin üretimi ise memeli hücrelerinde gerçekleşmektedir. Aşılama sonrasında hedef antijeni içeren plazmit DNA, somatik hücrelerin (miyositler ve keratinositler) veya DC'lerin çekirdeğine girerek gen transkripsiyonunu ve sitoplazmalarında protein ekspresyonunu başlatır. Plazmit DNA ile transfekte edilmiş somatik hücreler profesyonel APC'ler tarafından fagosite edilerek, antijenlerin hem CD4+ T hem de CD8+ T lenfositlere çapraz sunumu gerçekleşir. Diğer aşılar göre birçok avantaja sahip olsa da toksoplazmozise karşı henüz klinik çalışma sonucunda onay almış bir DNA aşısı bulunmamaktadır. Bunun başlıca sebebi DNA aşılarının düşük immünojenisiteye sahip olmalarıdır. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak ve DNA aşılarının etkinliğini artırmak amacıyla adjuvanlar denenmektedir. Günümüzde aşı çalışmalarında en çok SAG1, SAG2, GRA1, GRA7, ROP2, MIC3 ve HSP70 antijenlerini kodlayan DNA aşıları kullanılmıştır. Konak hücreye ilk tutunmayı gerçekleştiren proteinler SAG'lardır. Parazitin konak hücrelerce tanınmasında ve konak hücreye tutunmada MIC, konak hücre membranına penetrasyonunda ise ROP rol oynar. ROP, paraziti lizozomal enzimlerden korumak için PV'yi oluşturur. Parazitin çoğalması ve hücre içinde yaşamını devam ettirebilmesi için vakuol içine GRA salgılanır. ROP antijenlerinin DNA aşılması, IL-22, IL-2, IL-5 ve IFN-γ gibi sitokinlerin üretimine karşılık gelen baskın Th1 aracılı bağışıklığı indükler ve bağışıklama farelerinin hayatta kalma süresini uzatır. SAG1 kodlayan plazmit DNA aşısı ile aşılanan farklı fare suşlarının yer aldığı bir çalışmada aşının IgG ve alt sınıf antikorlar, CD8+, CD4+ ve IFN-γ seviyelerinde artış sağladığı ve bu aşının koruyuculuğunun %80-100 arasında olduğu belirtilmiştir (55).

T. gondii'ye karşı etkili aşı geliştirmeye yönelik yapılan çalışmalar tek bir antijen içeren aşılardan parazite karşı kısmi koruma sağladığını ortaya koymuştur. Bu nedenle alternatif olarak parazitin

yaşam döngüsünün birden çok aşamasında yer alan antijenleri içeren aşı çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Son zamanlarda çoğu araştırmacı parazit kokteyl antijenlerine odaklanmıştır. GRA1 ile MIC3'ü birleştiren bir kokteyl DNA aşısının, tek genli aşılar ve kontrol gruplarına kıyasla IgG ve IFN- γ seviyelerinde daha fazla artış ve daha uzun süre koruma sağladığı gözlenmiştir. Bu aşı adayları immün yanıtı uyarmış olsalar da hastalığa karşı koruma sağlayamamıştır. Etkili bir aşının geliştirilmesi, *T. gondii*'nin immünotogenezinin tam olarak anlaşılmasına, parazitin her üç formunda bulunan antijenlerin hedeflenmesine ve uygun hayvan modellerinde etkinliğinin test edilmesine bağlıdır (55).

SONUÇ

Toksoplazmozisin patogenezinin ve konağın direncinden birçok faktör sorumludur. Bu faktörlerin başında; *T. gondii*'nin farklı suşlarının çok yönlü genetik yapısı, konakçılarda karmaşık immünolojik yanıtı ve parazitin hücre içi yaşam stratejileri yer almaktadır. Toksoplazmozisin birçok yönü anlaşılmış olsa da bağışıklık mekanizmaları ve konak-parazit etkileşimleri gibi alanlarda hala aydınlatılmayı bekleyen birçok nokta vardır. Doğuştan ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarının iyi anlaşılması, konakçı-parazit etkileşimlerine ilişkin yeni bilgiler sağlayacak ve bu da enfeksiyona yönelik yeni tedaviler ve immünoterapötik yaklaşımlarla sonuçlanacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *Int J Parasitol*, 2009;39(8):895-901.
2. Varlı C Tİ, Aydemir S, Emre S, Şimşek F, Yıldırım MT. Toksoplazmoz. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2016; 32(Ek sayı):24-8.
3. Khan IA, Ouellette C, Chen K, Moretto M. Toxoplasma: Immunity and Pathogenesis. *Curr Clin Microbiol Rep*, 2019;6(1):44-50.
4. Sasai M, Yamamoto M. Innate, adaptive, and cell-autonomous immunity against *Toxoplasma gondii* infection. *Experimental & Molecular Medicine*, 2019;51(12):1-10.
5. Toksoplazmoz Tanı ve Tedavi Uzlası Raporu 2022. <https://www.ekmud.org.tr/138-toksoplazmoz-tani-ve-tedavi-uzlasi-raporu>. Erişim tarihi: 07.05.2024
6. Aslan G, Babür C. Şanlıurfa'da koyun ve sığırlar ile mezbaha çalışanlarında *Toxoplasma gondii* seroprevalansı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2002;32(1-2):102-5.
7. Beder D, Esenkaya Taşbent F. Genel özellikleri ve laboratuvar tanısı ile *Toxoplasma gondii* enfeksiyonları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2020;44(2):94-101.
8. Cuervo MP, Castillo A, Santiago-Connolly LM. Overview of Biological Hazards and Foodborne Diseases. In: Smithers GW ed. *Encyclopedia of Food Safety*. 2nd Ed. Academic Press, 2024: 1-18.
9. Freppel W, Ferguson DJP, Shapiro K, Dubey JP, Puech PH, Dumètre A. Structure, composition, and roles of the *Toxoplasma gondii* oocyst and sporocyst walls. *Cell Surf*, 2019;5:100016.

10. Yıldız Ç, Akkar ÖB, Karakuş S, Cetin A. Congenital toxoplasmosis. Basic and Clinical Sciences, 2015;4(1):62-9.
11. Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. Handb Clin Neurol, 2013;114:125-45.
12. E SA-M. Toxoplasmosis: stages of the protozoan life cycle and risk assessment in humans and animals for an enhanced awareness and an improved socio-economic status. Saudi J Biol Sci, 2021;28(1):962-9.
13. Pittman KJ, Knoll LJ. Long-Term Relationships: the complicated interplay between the host and the developmental stages of *Toxoplasma gondii* during acute and chronic infections. Microbiol Mol Biol Rev, 2015;79(4):387-401.
14. Delgado IL, Zúquete S, Santos D, Basto AP, Leitão A, Nolasco S. The apicomplexan parasite *Toxoplasma gondii*. Encyclopedia, 2022;2(1):189-211.
15. Cerutti A, Blanchard N, Besteiro S. The bradyzoite: A key developmental stage for the persistence and pathogenesis of Toxoplasmosis. Pathogens, 2020;9(3):234.
16. Aslan G, Altıntaş K. Toksoplazmosis teşhisinde Sabin-Feldman testi ve ELISA IgM antikorlarının karşılaştırılması. Genel Tıp Dergisi, 2000;10(4):161-4.
17. Sullivan WJ, Jr., Jeffers V. Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency. FEMS Microbiol Rev, 2012;36(3):717-33.
18. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev, 2012;25(2):264-96.
19. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet, 2004;363(9425):1965-76.
20. Zhang Y, Lai BS, Juhas M, Zhang Y. *Toxoplasma gondii* secretory proteins and their role in invasion and pathogenesis. Microbiol Res, 2019;227:126293.
21. Gül C, Karakavuk T, Karakavuk M, Can H, Degirmenci Doskaya A, Gül A, et al. *Toxoplasma gondii*'ye karşı geliştirilen DNA aşılara genel bir bakış. Türkiye Parazit Derg, 2022;46(3):253-70.
22. Clough B, Frickel EM. The *Toxoplasma* parasitophorous vacuole: An evolving host-parasite frontier. Trends Parasitol, 2017;33(6):473-88.
23. Ahmadpour E, Babaie F, Kazemi T, Mehrani Moghaddam S, Moghimi A, Hosseinzadeh R, et al. Overview of apoptosis, autophagy, and inflammatory processes in *Toxoplasma gondii* infected cells. Pathogens, 2023;12(2):253.
24. Tomita T, Mukhopadhyay D, Han B, Yakubu R, Tu V, Mayoral J, et al. *Toxoplasma gondii* matrix antigen 1 is a secreted immunomodulatory effector. mBio, 2021;12(3).
25. Mukhopadhyay D, Arranz-Solís D, Saeij JPJ. *Toxoplasma* GRA15 and GRA24 are important activators of the host innate immune response in the absence of TLR11. PLoS Pathog, 2020;16(5):e1008586.
26. Glauser TG, Carrillo GL, Jin RM, Boyle JP, Saeij JPJ, Wohlfert EA, et al. The *Toxoplasma* polymorphic effector GRA15 mediates seizure induction by modulating interleukin-1 signaling in the brain. mBio, 2021;12(3):e0133121.
27. Sana M, Rashid M, Rashid I, Akbar H, Gomez-Marin JE, Dimier-Poisson I. Immune response against toxoplasmosis—some recent updates RH: *Toxoplasma gondii* immune response. Int J immunopathol Pharmacol, 2022;36:03946320221078436.
28. Blader IJ, Coleman BI, Chen CT, Gubbels MJ. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 years later. Annu Rev Microbiol, 2015;69:463-85.
29. Peng HJ, Tan F, Lindsay DS. In: Pathogenesis of *Toxoplasma gondii* in Humans. Human Emerging and Re-emerging Infections: Viral and Parasitic Infections, 2015:303-17.
30. İnal AS, Nazik S, Candevir A, Kurtaran B, Taşova Y, Aksu HSZ. Toxoplasma encephalitis: an HIV/ AIDS patient with cerebral mass. Cukurova Medical Journal, 2017;42(1):184-8.
31. Chaudhry SA, Gad N, Koren G. Toxoplasmosis and pregnancy. Can Fam Physician, 2014;60(4):334-6.
32. Kota AS, Shabbir N. Congenital Toxoplasmosis. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

33. Khan IA, Moretto M. Immune responses to *Toxoplasma gondii*. Curr Opin Immunol, 2022;77:102226.
34. Whitmarsh RJ, Gray CM, Gregg B, Christian DA, May MJ, Murray PJ, Hunter CA. A critical role for SOCS3 in innate resistance to *Toxoplasma gondii*. Cell Host Microbe, 2011;10(3):224-36.
35. Raetz M, Kibardin A, Sturge CR, Pifer R, Li H, Burstein E, et al. Cooperation of TLR12 and TLR11 in the IRF8-dependent IL-12 response to *Toxoplasma gondii* profilin. J Immunol, 2013;191(9):4818-27.
36. Koblansky AA, Jankovic D, Oh H, Hieny S, Sungnak W, Mathur R, et al. Recognition of profilin by Toll-like receptor 12 is critical for host resistance to *Toxoplasma gondii*. Immunity, 2013;38(1):119-30.
37. Yarovsky F. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. Nature Reviews Immunology, 2014;14(2):109-21.
38. Tosh KW, Mittereder L, Bonne-Annee S, Hieny S, Nutman TB, Singer SM, et al. The IL-12 response of primary human dendritic cells and monocytes to *Toxoplasma gondii* is stimulated by phagocytosis of live parasites rather than host cell invasion. J Immunol, 2016;196(1):345-56.
39. Sher A, Tosh K, Jankovic D. Innate recognition of *Toxoplasma gondii* in humans involves a mechanism distinct from that utilized by rodents. Cell Mol Immunol, 2017;14(1):36-42.
40. Safronova A, Araujo A, Camanzo ET, Moon TJ, Elliott MR, Beiting DP, Yarovsky F. Alarmin S100A11 initiates a chemokine response to the human pathogen *Toxoplasma gondii*. Nat Immunol, 2019;20(1):64-72.
41. Başkan EB. T hücre immunitesi. Turkderm - Turk Arch Dermatol Venereol, 2013;47:18-23.
42. Moretto MM, Hwang S, Khan IA. Downregulated IL-21 response and T follicular helper cell exhaustion correlate with compromised CD8 T cell immunity during chronic toxoplasmosis. Front Immunol, 2017;8:1436.
43. Eggenhuizen PJ, Ng BH, Ooi JD. Treg enhancing therapies to treat autoimmune diseases. Int J Mol Sci, 2020;21(19):7015.
44. Gao X, Zhong Y, Liu Y, Ding R, Chen J. The role and function of regulatory T cells in *Toxoplasma gondii*-induced adverse pregnancy outcomes. J Immunol Res, 2021;2021:8782672.
45. Dogruman-Al F, Fidan I, Celebi B, Yesilyurt E, Erdal B, Babur C, Kustimur S. Cytokine profile in murine toxoplasmosis. Asian Pac J Trop Med, 2011;4(1):16-9.
46. Hussein MH, Khalaf MM. Association of interleukin-6 and interleukin-1-B levels in patients with toxoplasmosis. Ann Parasitol, 2022;68(2):317-21.
47. Silver JS, Stumhofer JS, Passos S, Ernst M, Hunter CA. IL-6 mediates the susceptibility of glycoprotein 130 hypermorphs to *Toxoplasma gondii*. J Immunol, 2011;187(1):350-60.
48. Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. Clin Microbiol Rev, 1998;11(4):569-88.
49. Besteiro S. The role of host autophagy machinery in controlling *Toxoplasma* infection. Virulence, 2019;10(1):438-47.
50. Tuğrul B, Balcan E, Gürcü B. Otofaji ve Kanser. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2023;10(2):155-60.
51. Wu M, Cudjoe O, Shen J, Chen Y, Du J. The host autophagy during *Toxoplasma* infection. Front Microbiol, 2020;11:589604.
52. Cheng A, Zhang H, Chen B, Zheng S, Wang H, Shi Y, et al. Modulation of autophagy as a therapeutic strategy for *Toxoplasma gondii* infection. Front Cell Infect Microbiol, 2022;12:902428.
53. Vargas-Villavicencio JA, Cañedo-Solares I, Correa D. Anti-*Toxoplasma gondii* IgM long persistence: What are the underlying mechanisms? Microorganisms, 2022;10(8).
54. Akarsu GA. Tokso plazmoz tanısı. J Ankara Un Fac Med, 2008;61(3):180-90.
55. Zhang Y, Li D, Lu S, Zheng B. Toxoplasmosis vaccines: What we have and where to go? npj Vaccines, 2022;7(1):131.

TELİF HAKKI DEVİR FORMU / COPYRIGHT TRANSFER FORM



HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ / GENERAL DIRECTORATE OF PUBLIC HEALTH

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi / Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

Makale Türü/Article Type:

...../...../20...

(...) Araştırma/Research

(...) Derleme/Review

(...) Olgu Sunumu/Case Report

(...) Editöre Mektup/Letter to Editor

(...) Teknik Rapor/Technical Report

Makale Başlığı/Article Entitled :

Sayın Editör,

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;

1. Derginizde yayımlanmak üzere yollamış olduğumuz makalenin orijinal olduğunu; bilimsel ve etik sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Makalenin; derginizdeki değerlendirme sürecinde başka bir yayın organına yayımlanmak üzere gönderilmediğini ve gönderilmeyeceğini,
3. Makalenin; kişilik ve telif haklarına aykırı kanun dışı maddeler içermediğini,
4. Yayın haklarının Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

Dear Editor,

Here, we affirm and warranty as the author(s) of this manuscript submitted to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology that;

1. The article I / We submitted to the Bulletin is original and responsibilities are belong to us ethically and scientifically,
2. The article is not currently being considered for publication by any other journal and will not be submitted for such review while under the evaluation of this bulletin,
3. The article contains no unlawful statements and does not contain any materials that violate any personal rights and copyrights,
4. The article publishing rights belong to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology.

(...)1)İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone :Faks/Fax :e-posta/e-mail :

(...)2)İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone :Faks/Fax :e-posta/e-mail :

(...)3)İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone :Faks/Fax :e-posta/e-mail :

(...)4)İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone :Faks/Fax :e-posta/e-mail :

(...)5)İmza/Signature :

Yazışma Adresi/Corresponding Address :

Tel/Phone :Faks/Fax :e-posta/e-mail :

Not / Note :

1. İletişim kurulacak yazarın yanına (X) işareti koyunuz / Please indicate the corresponding author with (X)
2. Formu aşağıdaki adrese gönderiniz veya elden teslim ediniz / Please send this form to the address below or deliver personally

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi / Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

Sağlık Mah. Adnan Saygun Cad. No: 55 E Blok Park Girişi 06100 Sıhhiye-ANKARA-TURKEY

Tel/Phone : +90 312 565 55 80

Faks/Fax : +90 312 565 55 91

e-posta/e-mail : hsgm.thdbd@saglik.gov.tr

