

THE PROCEEDINGS BOOK

12<sup>th</sup> International

# AEGEAN

CONGRESS ON NATURAL  
& MEDICAL SCIENCES

*February 25-26, 2026 - İzmir, Türkiye*

Copyright © Liberty



**12<sup>th</sup> International  
AEGEAN CONGRESS ON NATURAL & MEDICAL  
SCIENCES**

*February 25-26, 2026 - İzmir*

**EDITOR**

**Assoc. Prof. Dr. Mehmet Emin KALGI**

Date: 10.03.2026

Liberty Publishing House

Water Street Corridor New York, NY 10038

[www.libertyacademicbooks.com](http://www.libertyacademicbooks.com)

+1 (314) 597-0372

ALL RIGHTS RESERVED NO PART OF THIS BOOK MAY BE REPRODUCED IN ANY FORM, BY PHOTOCOPYING OR BY ANY ELECTRONIC OR MECHANICAL MEANS, INCLUDING INFORMATION STORAGE OR RETRIEVAL SYSTEMS, WITHOUT PERMISSION IN WRITING FROM BOTH THE COPYRIGHT OWNER AND THE PUBLISHER OF THIS BOOK.

© Liberty Academic Publishers 2026

The digital PDF version of this title is available Open Access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits adaptation, alteration, reproduction and distribution for noncommercial use, without further permission provided the original work is attributed. The derivative works do not need to be licensed on the same terms.

adopted by Mariam Rasulan

ISBN: 979-8-89695-352-4

<https://www.aegeanconference.com/>

# ORGANIZING INSTITUTION



## INSTITUTE OF ECONOMICS DEVELOPMENT AND SPCAIL RESEARCH (IKSAD)

### PARTICIPANT COUNTRIES (16)

*Albania, Azerbaijan, Bangladesh, Bulgaria, Georgia, Germany, Hungary, India, Indonesia, Morocco, Nigeria, Pakistan, Romania, Switzerland, Tunisia, Türkiye*

**TOTAL ACCEPTED PAPERS: 57**

**TOTAL REJECTED PAPERS: 12**

**TOTAL NUMBER OF PAPERS FROM TÜRKİYE: 24**  
**TOTAL NUMBER OF INTERNATIONAL PARTICIPANTS: 33**

### EVALUATION PROCESS

All applications have undergone a double-blind peer review process

### PRESENTATION

Oral Presentations

# CONGRESS ID

## CONGRESS TITLE

12<sup>TH</sup> INTERNATIONAL AEGEAN CONGRESS ON NATURAL & MEDICAL SCIENCES

## DATE AND PLACE

February 25-26, 2026 - İzmir, Türkiye

## ORGANIZING BOARD

Salih ÖZTÜRK

*Head of Scientific Committee*

Mehmet Emin KALGI

*Chair of the Organizing Committee*

Natalia LATIGINA

*Member of Organizing Committee*

Akbar VALADBIGI

*Member of Organizing Committee*

Gülzar IBRAGIMOVA

*Member of Organizing Committee*

Ökkeş KESİCİ

*Member of Organizing Committee*

Osman BAYRAKTUTAN

*Member of Organizing Committee*

Mustafa YILDIZ

*Member of Organizing Committee*

MUHAMMAD SHOAIB KHAN PATHAN

*Member of Organizing Committee*

Cihan GÜR

*Member of Organizing Committee*

Sinan ÖZYURT

*Member of Organizing Committee*

Elvan CAFEROV

*Member of Organizing Committee*

Ahmet ALINCA

*Member of Organizing Committee*

12th International Aegean Congress on Natural & Medical Sciences

February 25-26, 2026, İzmir

(THE PROCEEDINGS BOOK)

<https://www.aegeanconference.com/>

## CONGRESS SCIENTIFIC AND ADVISORY BOARD

- Nuru BAYRAMOV - Corresponding member of ANAS, Azerbaijan Medical University
- Terlan MEMMEDOV - Corresponding member of ANAS
- Ulduz HESIMOVA - Institute of Physiology of ANAS named after Academician Abdulla Garayev
- Arif MEMMEDOV - Corresponding member of ANAS
- Zhihuan MENCHUANG - Renmin University of China
- Maha Hamdan ALANAZI - Riyad King Abdullah University
- Tamalika SULTANA - Dakka University of Bangladesh
- Dilek BAYKAL - İstanbul Atlas University
- Firas ALALI - University of Kerbala
- Hüseyin ASLAN - Kahramanmaraş Sütçü imam University
- D. Volkan KARABOĞA - SÜLEYMAN DEMİREL University
- Ferhat KÖKYAY - Nişantaşı University
- Raziye OZTURK UREK - Dokuz Eylül University
- Seher DIRICAN - Sivas Cumhuriyet University
- Ayşegül TÜRKYILMAZ - Muğla Sıtkı Koçman University
- Nilay ÖZDEMİR - Ege University
- Zafer Cengiz ER - Yozgat Bozok University
- Elżbieta PATKOWSKA - University of Life Sciences in Lublin
- Murat KIRANŞAN - Gumushane University
- Kader DAĞCI KIRANŞAN- Atatürk University
- Ezgi TOPÇU - Atatürk University
- Özkan AÇIŞLI-Atatürk University
- Melda YARDIMOĞLU YILMAZ-Kocaeli University

# 12<sup>th</sup> INTERNATIONAL AEGEAN CONGRESS ON NATURAL & MEDICAL SCIENCES *February 25-26, 2026 - İzmir*



**Meeting ID: 847 7043 0612**

**Zoom Passcode: 121212**

<https://us02web.zoom.us/j/84770430612?pwd=Xf0zxSH1Khq8K9IJzmHb28UDkSWsaC.1>

## CONGRESS PROGRAM

### PARTICIPANT COUNTRIES (16)

Albania, Azerbaijan, Bangladesh, Bulgaria, Georgia, Germany, Hungary, India, Indonesia, Morocco, Nigeria, Pakistan, Romania, Switzerland, Tunisia, Türkiye

### *IMPORTANT, PLEASE READ CAREFULLY*

- ❖ To be able to attend a meeting online, login via <https://zoom.us/join> site, enter ID "Meeting ID or Personal Link Name" and solidify the session.
- ❖ The Zoom application is free and no need to create an account.
- ❖ The Zoom application can be used without registration.
- ❖ The application works on tablets, phones and PCs.
- ❖ The participant must be connected to the session 5 minutes before the presentation time.
- ❖ All congress participants can connect live and listen to all sessions.
- ❖ Moderator is responsible for the presentation and scientific discussion (question-answer) section of the session.

### *Points to Take into Consideration - TECHNICAL INFORMATION*

- ◆ Make sure your computer has a microphone and is working.
- ◆ You should be able to use screen sharing feature in Zoom.
- ◆ Attendance certificates will be sent to you as pdf at the end of the congress.
- ◆ Requests such as change of place and time will not be taken into consideration in the congress program.

12th International Aegean Congress on Natural & Medical Sciences

February 25-26, 2026, İzmir

(THE PROCEEDINGS BOOK)

<https://www.aegeanconference.com/>

25.02.2026, Wednesday, Online Session-1, Hall-4

Ankara Local Time: 10:00-12:00

Meeting ID: 847 7043 0612 / Passcode: 121212

HEAD OF SESSION: Canberk YILMAZ

AUTHOR(S)	ORGANISATION	TOPIC TITLE
Mehtap ERTEKIN	<i>İzmir Çiğli Training and Research Hospital, Türkiye</i>	EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS IRON THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE
Canberk YILMAZ Pembe KESKİNOĞLU Safiye AKTAŞ Pınar GENÇPINAR Osman YILMAZ	<i>Health Sciences University, Türkiye Dokuz Eylül University, Türkiye İzmir Kâtip Celebi University, Türkiye</i>	IS THE USE OF TOPICAL ANALGESICS BEFORE INVASIVE PROCEDURES POSITIVE IN PREVENTING NEURODEVELOPMENTAL PROBLEMS CAUSED BY THESE PROCEDURES IN PREMATURE RATS?
Canberk YILMAZ Pembe KESKİNOĞLU Serap CİLAKER MICİLİ Osman YILMAZ Defne ENGÜR	<i>Health Sciences University, Türkiye Dokuz Eylül University, Türkiye</i>	EFFECTS ON PHYSICAL, MOTOR, AND COGNITIVE FUNCTION IN NEONATAL RAT PUPPIES
Bahar ARSLAN	<i>Kayseri City Training and Research Hospital, Türkiye</i>	CORRECT DIAGNOSIS RATES OF ALLERGIC RHINITIS AND SEASONAL ALLERGIC RHINITIS BY PRIMARY AND SECONDARY CARE PHYSICIANS
Eda GÖRGÜN Özge Irmak DOĞANCI Buket Şura YARDIMCI Nazlı ATEŞ	<i>Uşak University, Türkiye Zonguldak Bülent Ecevit University, Türkiye</i>	RADIOLOGICAL EXAMINATION OF UPPER CERVICAL REGION JOINT MORPHOMETRY AND DENS AXIS ANATOMY
Muhammed İNAN Cenk AYPAK	<i>University of Health Sciences, Ankara Etilik City Hospital, Türkiye</i>	AN IATROGENIC BARRIER IN PRIMARY CARE HYPERTENSION MANAGEMENT: QUANTITATIVE ANALYSIS OF SODIUM CONTENT IN FREQUENTLY PRESCRIBED EFFERVESCENT FORMULATIONS REGARDING DAILY INTAKE LIMITS
Özlem ÖZTÜRK SEKI Ataman KÖSE Çağrı Safa BUYURGAN Seyran BOZKURT Akif YARKAÇ Semra ERDOĞAN	<i>Gulnar State Hospital, Türkiye Mersin University, Türkiye</i>	THE EFFECT OF PLATELET MASS INDEX ON ADVERSE CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH STROKE
Onur ALPASLAN Tolga KÖROĞLU	<i>BAU International University Batumi, Georgia Tübingen University, Germany</i>	CRANIAL SUTURES: FROM DEVELOPMENTAL BIOLOGY TO CRANIOSYNOSTOSIS

**25.02.2026, Wednesday, Online Session-1, Hall-5**

**Ankara Local Time: 10:00-12:00**

**Meeting ID: 847 7043 0612 / Passcode: 121212**

**HEAD OF SESSION: Major Gheorghe GIURGIU**

<b>AUTHOR(S)</b>	<b>ORGANISATION</b>	<b>TOPIC TITLE</b>
Major Gheorghe GIURGIU Med. Manole COJOCARU	<i>Deniplant-Aide Sante Medical Center, Romania Academy of Romanian Scientists, Titu Maiorescu University, Romania</i>	NATURAL MODULATION OF THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH FOOD ALLERGIES: IMPACT OF ALERGIPLANT
Theodhor DISHO Manika KREKA	<i>Fan S. Noli University, Albania University of Medicine, Tirana, Albania</i>	OVERVIEW OF THE LONG-TERM CONSEQUENCES OF HEMOGLOBINOPATHIES ON GROWTH AND DEVELOPMENT IN CHILDREN IN ALBANIA IN RECENT YEARS
Ibrahim Sani DIKKO	<i>Umaru Musa Yar'adua University, Nigeria</i>	NEURO-METABOLIC CROSSTALK IN CANCER PROGRESSION: MOLECULAR AND TRANSLATIONAL INSIGHTS INTO NEURONAL MITOCHONDRIAL TRANSFER
Saadatu IBRAHIM IBRAHIM ABDULRAHMAN	<i>Federal University of Technology Minna, Nigeria National Hydro Electric Power Producing Areas Development Commission, Nigeria</i>	ANTENATAL CARE FACTORS INFLUENCING BABIES' WEIGHT AT BIRTH
Mihaela-Corina BUCUR	<i>Romanian Society of Victimology, Romania</i>	SYSTEMIC INFLAMMATION AND CARDIOMETABOLIC RISK: IMPLICATIONS FOR EARLY DETECTION AND PREVENTIVE STRATEGIES
Poonam S YADAV Sagar R YADAV	<i>JES's SND College of Pharmacy, India</i>	COMPREHENSIVE REVIEW OF POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE
Mirezim ZAIDOV	<i>Montre University, Switzerland</i>	TERMINOLOGY SELECTION AND SURGICAL TREATMENT METHODS IN CLEFT LIP AND PALATE

25.02.2026, Wednesday, Online Session-2, Hall-4

Ankara Local Time: 12:30-14:30

Meeting ID: 847 7043 0612 / Passcode: 121212

HEAD OF SESSION: Cantekin DURSUN		
AUTHOR(S)	ORGANISATION	TOPIC TITLE
Ayşenur EMİNOĞLU	<i>Recep Tayyip Erdoğan University, Türkiye</i>	IN SILICO IDENTIFICATION OF ANTIMICROBIAL PEPTIDE CANDIDATES IN THE CAMELLIA SINENSIS (TEA) PROTEOME
Abidin GÜMRÜKÇÜOĞLU Cansu ALTUNTAŞ	<i>Artvin Çoruh University, Türkiye</i>	PHENOLIC COMPOSITION AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF HYPERICUM XYLOSTEIFOLIUM: EVALUATION ACROSS DIFFERENT PLANT PARTS
Ulaş UĞUZ	<i>Ege University, Türkiye</i>	EVALUATION OF ALTERNARIA SPORE CONCENTRATIONS IN THE ATMOSPHERE OF IZMIR IN RELATION TO AIR QUALITY PARAMETERS
Cantekin DURSUN	<i>Recep Tayyip Erdoğan University, Türkiye</i>	THE COMPARISON OF SUPERVISED MACHINE LEARNING ALGORITHMS IN CLASSIFICATION OF TWO CLOSELY RELATED TREE FROGS (HYLA SAVIGNYI AUDOUIN, 1827 AND HYLA ORIENTALIS BEDRIAGA, 1890) FROM TÜRKİYE
Ahmet HARMANKAYA	<i>Kafkas University, Türkiye</i>	POTENTIAL INHIBITORS OF THE SHEEP POX DISEASE VIRUS: AN IN SILICO STUDY TARGETING THE SPPV14 PROTEIN
Gizem YILDIRIM BAŞTEMUR Sabina ISMAYILZADA Sabriye PERÇİN ÖZKORUCUKLU	<i>Istanbul University, Türkiye</i>	INVESTIGATION OF PRUNUS SPINOSA L. FRUIT AND BY-PRODUCTS USING A GREEN ANALYTICAL CHEMISTRY APPROACH
Mutluhan BIYIKOĞLU	<i>Kırıkkale University, Türkiye</i>	APPLICABILITY OF CHEMICALLY MODIFIED FUNCTIONALIZED PET FIBERS IN WATER TREATMENT

25.02.2026, Wednesday, Online Session-2, Hall-5

Ankara Local Time: 12:30-14:30

Meeting ID: 847 7043 0612 / Passcode: 121212

HEAD OF SESSION: Assiya ATIF

AUTHOR(S)	ORGANISATION	TOPIC TITLE
Assiya ATIF Soukaina AMEUR Houssine Ait SIR	<i>Chouaib Doukkali University, Morocco</i>	BIOLOGICAL IMPORTANCE OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS
Assiya ATIF Soukaina AMEUR Houssine Ait SIR	<i>Chouaib Doukkali University, Morocco</i>	SYNTHESIS OF (1Z,1'Z)-N,N'- ((METHYLENEBIS(1,3,4-OXADIAZOLE-5,2- DIYL))BIS(2,1-PHENYLENE))BIS(1-(4- NITROPHENYL)METHANIMINE)
Assiya ATIF Soukaina AMEUR Houssine Ait SIR	<i>Chouaib Doukkali University, Morocco</i>	SOLVENT EFFECTS IN ORGANIC CHEMISTRY
Fanny Setiawati RAHARJO Arlı Aditya PARIKESIT Solmaz ASLANZADEH	<i>i3L University, Indonesia</i>	IDENTIFICATION OF POTENTIAL ALKALOID ANTAGONISTS TO EXPAND SMOKING-CESSATION THERAPEUTICS AND PROVIDE ALTERNATIVE TREATMENTS FOR NICOTINE DEPENDENCE VIA AN IN SILICO APPROACH
A. A. YAHAYA	<i>Abdullahi Fodio University of Science and Technology, Nigeria</i>	COMPUTATIONAL FIRST-PRINCIPLES STUDY OF HYDROSTATIC PRESSURE- INDUCED MODIFICATIONS IN THE THERMOELECTRIC PROPERTIES OF TIN CHALCOGENIDE SNA (A=SE, TE)
Mohammed MOUTAOUEKKIL	<i>Université Mohammed I, Morocco</i>	STUDY OF PERFORMANCE ENHANCEMENT IN SCANDIUM-DOPED ALN PHONONIC CRYSTALS
Ahmed ATTAHIRU Bashar ATTAHIRU	<i>Abdullahi Fodio State University of Science and Technology, Nigeria Federal College of Education (Technical), Nigeria</i>	ROLE OF FOOD CHEMISTRY IN TEXTURE, FLAVOR, AND COLOR DEVELOPMENT

25.02.2026, Wednesday, Online Session-3, Hall-4

Ankara Local Time: 15:00-17:00

Meeting ID: 847 7043 0612 / Passcode: 121212

HEAD OF SESSION: Zeynep ÖZTÜRK

AUTHOR(S)	ORGANISATION	TOPIC TITLE
Murat ALPARSLAN Salsabil MOURUCH Erkan YILMAZ	<i>Erciyes University, Türkiye</i>	"SYNTHESIS OF TiO <sub>2</sub> - NANODIAMOND@POLY(HEMA-ko-N- VINYLPIRROLIDONE) NANOCOMPOSITES AND THEIR USE IN PHOTOCATALYTIC REMOVAL OF METHYLENE BLUE"
Aytən VƏLİYEVƏ Zəhra İSMAYILLI	<i>Odlar Yurdu University, Azerbaijan</i>	NATURAL NANOTECHNOLOGY AND DRUG DELIVERY
Kübra KARAKAPLAN Dilan AŞKIN ÖZEK Hande YÜCE Songül ÜNÜVAR	<i>Firat University, Türkiye Inonu University, Türkiye</i>	INVESTIGATION OF THE CYTOTOXIC AND ANTI-MIGRATORY EFFECTS OF THE ANTIPARASITIC DRUG DORAMECTIN IN NEUROBLASTOMA AND LUNG ADENOCARCINOMA CELL LINES
Sevinj NASIROVA RAMIZ Sevinj MEHDİYEVA AMİL Aytekin ALIYEVA MAHIR	<i>Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova, Azerbaijan</i>	THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS–MATRIX METALLOPROTEINASES DEPENDING ON THE STAGES OF NECROTIC ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS
Sinem FİDAN	<i>DİMES A.Ş., Türkiye</i>	RELATIONSHIPS BETWEEN PERFORMANCE, METABOLIC HEALTH AND GUT MICROBIOTA IN SPORTS NUTRITION
Nisanur GERİKOĞLU Özlem Martı AKGÜN	<i>University of Health Sciences, Türkiye</i>	LASER APPLICATIONS IN PEDIATRIC DENTISTRY AND LASER-ASSISTED PULPOTOMY IN PRIMARY TEETH
Sıla UĞURALP Özlem Martı AKGÜN	<i>University of Health Sciences, Türkiye</i>	THE USE OF DIFFERENT ARTIFICIAL INTELLIGENCE APPLICATIONS IN TRAUMATIC DENTAL INJURIES
Zeynep ÖZTÜRK Cenkhan BAL Ezgi AYDIN VAROL	<i>Bolu Abant İzzet Baysal University, Türkiye University of Health Sciences, Türkiye Independent Researcher, Türkiye</i>	EVALUATING THE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE-BASED CHATBOTS IN PROVIDING INFORMATION TO PARENTS ON TONGUE-TIE: A COMPARATIVE STUDY

**25.02.2026, Wednesday, Online Session-3, Hall-5**

**Ankara Local Time: 15:00-17:00**

**Meeting ID: 847 7043 0612 / Passcode: 121212**

**HEAD OF SESSION: Mónika FEKETE**

<b>AUTHOR(S)</b>	<b>ORGANISATION</b>	<b>TOPIC TITLE</b>
Tanita DACI Loreta KUNESHKA	<i>University of Medicine Tirana, Albania Mother Teresa University Hospital Center, Albania</i>	CHILDREN AS VICTIMS OF DOMESTIC VIOLENCE: A DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE CURRENT SITUATION IN ALBANIA'S CAPITAL
Manoj B. PATIL Yash R. PARDESHI Vivek P. PATIL Mitul M. MEHTA Samruddhi H. MORE Hitesh V. SHAHARE	<i>SNJBs Shriman Sureshdada Jain College of Pharmacy, India</i>	FORMULATION AND EVALUATION OF HERBAL SOAP FOR TREATING DERMATITIS
Fakhar ud DIN Noshaba SALEEM Sibgha	<i>Quaid-i-Azam University, Pakistan</i>	CLOPIDOGREL POLYMERIC NANOPARTICLES FOR THE TREATMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION: IN VITRO, IN VIVO INVESTIGATIONS
Nino LASHABERIDZE Giorgi DUGASHVILI	<i>Grigol Robakidze University, Georgia</i>	ETHICAL DECISION-MAKING IN HEALTHCARE MANAGEMENT: CHALLENGES AND MANAGERIAL IMPLICATIONS
Mónika FEKETE Andrea LEHOCZKI Dávid MAJOR Vince FAZEKAS-PONGOR	<i>Semmelweis University, Hungary</i>	THE ROLE OF NUTRITION IN HEALTHY AGEING: EVIDENCE FOR THE PREVENTION OF CHRONIC DISEASES
Krisela PLLAHA Genc BURAZERI	<i>Fan S. Noli University, Albania University of Medicine Tirana, Albania</i>	SEXUAL BEHAVIORS AND PSYCHOSOCIAL DETERMINANTS AMONG UNIVERSITY STUDENTS IN SOUTHEAST ALBANIA
Nabil AMOR Khadejah Hussain ALAMOUDI Sarrah FARJALLAH Paolo MERELLA Osama B. MOHAMMED Abdulaziz N ALAGAILI	<i>University of Tunis El Manar, Tunisia King Saud University, Saudi Arabia University of Sassari, Italy</i>	FIRST MOLECULAR DETECTION OF BABESIA AND THEILERIA PARASITES IN THE LESSER EGYPTIAN JERBOA (JACULUS JACULUS) FROM SAUDI ARABIA

**26.02.2026, Thursday, Online Session-1, Hall-5**

**Ankara Local Time: 10:00-12:00**

**Meeting ID: 847 7043 0612 / Passcode: 121212**

**HEAD OF SESSION: Ümit AKKEMİK**

<b>AUTHOR(S)</b>	<b>ORGANISATION</b>	<b>TOPIC TITLE</b>
Ugur ÖZSOY Murat YILDIRIM	<i>Gaziosmanpaşa University, Türkiye</i>	A MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OPTION FOR HEMORRHOIDAL DISEASE: LASER HEMORRHOIDOPLASTY
Sevde CANTÜRK Gizem AĞIR Perim Fatma TÜRKER Murat BAŞ	<i>Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Türkiye</i>	CLINICAL IMPORTANCE OF IMMUNONUTRITION APPLICATIONS IN CANCER TREATMENT
Günay SALEHOVA Türkane MEMMEDOVA Zülfiye MAHMUDOVA	<i>Scientific Research University of Pediatrics, Azerbaijan</i>	AICARDI-GOUTIERES SYNDROME TYPE 3
Can NACAR Kâmil Serdar İNAL Hatice Özlem NİSBET	<i>Ondokuz Mayıs University, Türkiye</i>	SURGICAL REPAIR OF SALTER-HARRIS TYPE II FRACTURE OF DISTAL FEMUR IN A GOLDEN JACKAL (CANIS AUREUS)
Meryem KAR Nurten ÖZEN Cansu POLAT DÜNYA	<i>Istanbul University, Türkiye</i>	A SCOPING REVIEW OF POSTGRADUATE THESES ON EVIDENCE-BASED PRACTICES IN NURSING IN TURKEY

**26.02.2026, Thursday, Online Session-2, Hall-5**

**Ankara Local Time: 12:30-14:30**

**Meeting ID: 847 7043 0612 / Passcode: 121212**

**HEAD OF SESSION: SK Ashadul RAHAMAN**

<b>AUTHOR(S)</b>	<b>ORGANISATION</b>	<b>TOPIC TITLE</b>
Md. Nazmul Hasan ARFIN	<i>Sylhet Agricultural University, Bangladesh</i>	EFFECT OF SEAWEED ENRICHED HUMIC ACID ON GROWTH AND YIELD OF BT. BRINJAL ( <i>SOLANUM MELONGENA L.</i> )
Shilpa SASIDHARAN Ayona JAYADEV	<i>All Saints' College (University of Kerala), India</i>	ASSESSMENT OF SURFACE URBAN HEAT ISLAND EFFECT IN KOCHI, KERALA USING GOOGLE EARTH ENGINE
M. Varshana DEEPA K. PRIYANKA S. SHAPNA K. VARSHITHA D. RAGAVARSHINI S. DHANAVANTHARI	<i>RMK Engineering College, India</i>	SIMPLE APPLICATIONS OF FUNCTIONS OF SEVERAL VARIABLES AND VECTOR CALCULUS
Plamen GLOGOV Mariam BOZHILOVA Emil STANISHEV	<i>Forest Research Institute – Bulgarian Academy of Sciences, Bulgaria</i>	APPLIED CONSERVATION PRACTICES AND DEVELOPMENT OPPORTUNITIES FOR THE PROTECTION OF <i>PANCRATIUM MARITIMUM L.</i> IN THE COASTAL ZONE OF LARA, ANTALYA
Syeda Sabika Zahra NAQVI Syed Mohsan Raza SHAH	<i>University of Education, Pakistan</i>	EVALUATING THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL TRAITS OF VARIOUS PEARL MILLET GERMPLASM UNDER THE ENVIRONMENTAL CONDITIONS IN DERA GHAZI KHAN, PUNJAB, PAKISTAN
SK Ashadul RAHAMAN	<i>VIT-AP University, India</i>	SLIDING WINDOW STATISTICAL CONVERGENCE OF FRACTIONAL DIFFERENCE SEQUENCES IN INTUITIONISTIC FUZZY NORMED SPACES
Andhea SITORESMI NURAU LIYA Dwi YUNI HASTATI	<i>College of Vocational Studies, IPB University, Indonesia</i>	THE EFFECT OF CARRAGEENAN, KONJAC, AND TRIPOTASSIUM CITRATE RATIOS ON THE PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND ACCEPTANCE LEVEL OF INSTANT PUDDING

# CONFERENCE GALERY



Zoom Workplace Toplantı Hall-4, Asst. Prof. Ayşenur Emin...

Observer Hall-4

Katılımcılar (10)

12. Uluslararası Ege Sağlık ve Fen Bilimleri Kongresi

**CAMELLIA SINENSIS (ÇAY) PROTEOMUNDA ANTİMİKROBİYAL PEPTİT ADAYLARININ IN SILICO TANIMLANMASI**

*In Silico Identification of Antimicrobial Peptide Candidates in the Camellia sinensis Proteome*

Dr. Öğr. Üyesi Ayşenur Eminoğlu

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Fen Edebiyat Fakültesi  
Biyoloji Bölümü  
Moleküler Biyoloji ABD

12:32  
25.02.2026

Zoom Workplace Toplantı Hall-4, DILAN AŞKIN editör kişisin...

Observer Hall-4

Katılımcılar (10)

Investigation of the Cytotoxic and Anti-migratory Effects of the Antiparasitic Drug Doramectin in Neuroblastoma and Lung Adenocarcinoma Cell Lines

Kübra KARAKAPLAN<sup>1</sup>, Dilan AŞKIN ÖZEK<sup>2</sup>, Hande YÜCE<sup>1</sup>, Songül ÖNÜVAR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Undergraduate Student, Firat University, Faculty of Pharmacy  
<sup>2</sup>Firat University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Elazığ, Türkiye  
<sup>3</sup>İnönü University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Malatya, Türkiye

15:20  
25.02.2026

zoom Workplace Конференция Экран (H 5 Gheorghe Giurgiu) Вход Запись... Вид

Observer Hall-5 Observer Hall-5 Mirazim Zaidov - Hall 5 Hall 5, Ibrahim D. Sani H 5 Gheorghe Giurgiu



**NATURAL MODULATION OF THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH FOOD ALLERGIES. IMPACT OF ALERGIPLANT**

**Major Gheorghe GIURGIU<sup>1</sup>, Prof dr med Manole COJOCARU<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Deniplant-Aide Sante Medical Center, Biomedicine, Bucharest, Romania  
deniplant@gmail.com; Telephone: +40 744 827 881  
<https://orcid.org/0000-0002-5449-2712>

<sup>2</sup>Academy of Romanian Scientists

<sup>3</sup>Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine, Bucharest, Romania  
cojocaru.manole@gmail.com; Telephone: +40 723 326 663  
<https://orcid.org/0000-0002-7192-7490>

INTERNATIONAL AEGEAN CONFERENCES-XII February 25-26, 2026 / Izmir, Turkey

1 неназначенный участник

Участники (5)  
 OH Observer На... (Соорганизатор, я)  
 H 5 Gheorghe Giurgiu  
 H5 Hall 5, Ibrahim D. Sani  
 MZ Mirazim Zaidov - Hall 5  
 Session 1 Hall 5 Theodor Disho

Звук Видео Участники Чат Отреagirовать Поделиться Приложения Дополнительно Выйти из зала

Zoom Workplace Zoom Конферен... Новая вкладка - ... (3) WhatsApp - G... 13:30 25.02.2026

zoom Workplace Конференция - HALL 5 Вход Запись... Вид



Hall-5, Aili Aditya Parikesit

## Observer Hall-5



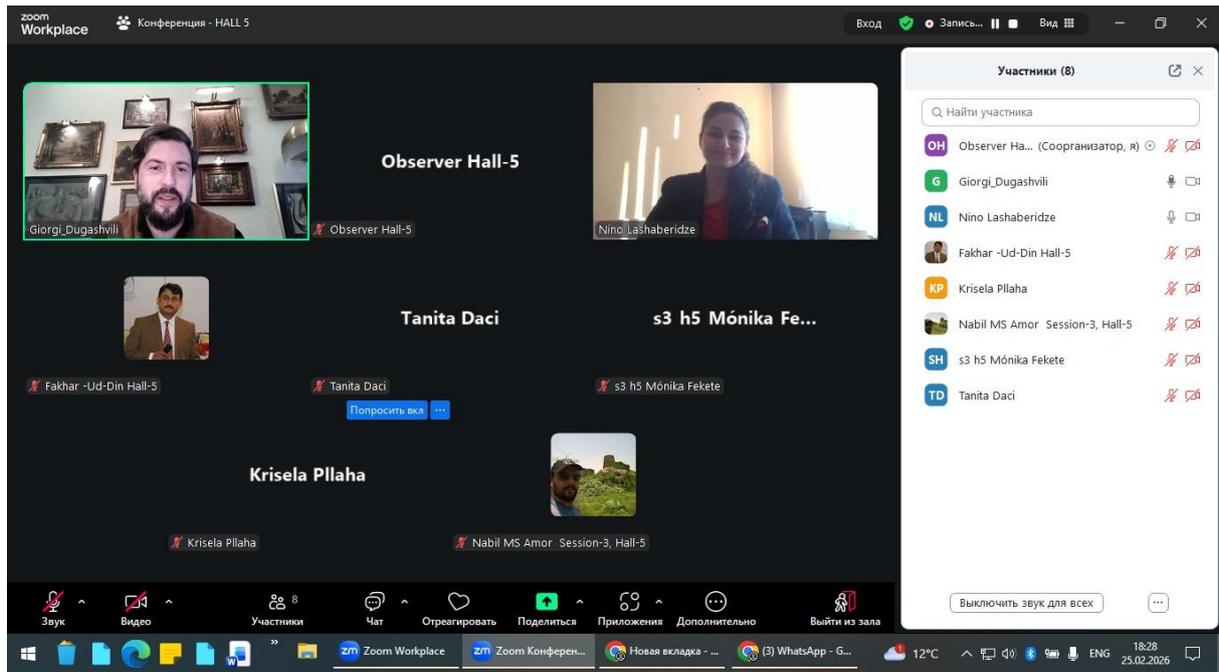
H-5 Ahmed Atta...

## H-5 Ahmed Atta...

Участники (4)  
 OH Observer На... (Соорганизатор, я)  
 Hall-5, Aili Aditya Parikesit  
 HA H-5 Ahmed Attahiru  
 S-2, H-5, YAHAYA A. A.

Звук Видео Участники Чат Отреagirовать Поделиться Приложения Дополнительно Выйти из зала

Zoom Workplace Zoom Конферен... Новая вкладка - ... (3) WhatsApp - G... 13:35 25.02.2026



12th International Aegean Congress on Natural & Medical Sciences  
 February 25-26, 2026, İzmir  
 (THE PROCEEDINGS BOOK)  
<https://www.aegeanconference.com/>

zoom Workplace

Конференция

Экран (ashadul rahaman)

Observer Hall-5

Observer Hall-5

ashadul rahaman

### Historical Evolution

#### Convergence Methods

- Statistical convergence [18, 9]
- Lacunary statistical convergence [10]
- $\lambda$ -statistical convergence [15]
- Sliding window method [6]

#### Difference Operators

- Kizmaz (1981):  $\Delta$  [14]
- Et and Çolak (1995):  $\Delta^n$  [8]
- Baliarsingh (2013):  $\Delta^\alpha$  [2]

#### Fractional Operator

$$(\Delta^\alpha x)_k = \sum_{i=0}^k \frac{(-1)^i}{i!} \frac{\Gamma(\alpha+1)}{\Gamma(\alpha+1-i)} x_{k+i}, \quad (k \in \mathbb{N})$$

#### Key Advancement

Sliding window methods evaluate convergence over varying intervals  $(p(s), q(s))$ , where  $p, q$  are non-negative non-decreasing functions on  $[0, \infty)$ .

3 / 21

Участники (2)

Observer На... (Соорганизатор, я)

ashadul rahaman

Выключить звук для всех

Звук Видеo Участники Чат Отреагировать Поделитьсяя Приложения Дополнительно Выйти из зала

Zoom Workplace Zoom Конференц... (4) WhatsApp - Go...

5°C 15:52 26.02.2026 ENG

# TABLE OF CONTENTS

AUTHORS	PRESENTATION TITLE	NO
Mehtap ERTEKIN	EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS IRON THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE	1
Canberk YILMAZ Pembe KESKİNOĞLU Safiye AKTAŞ Pınar GENÇPINAR Osman YILMAZ	IS THE USE OF TOPICAL ANALGESICS BEFORE INVASIVE PROCEDURES POSITIVE IN PREVENTING NEURODEVELOPMENTAL PROBLEMS CAUSED BY THESE PROCEDURES IN PREMATURE RATS?	2
Canberk YILMAZ Pembe KESKİNOĞLU Serap CİLAKEK MICİLİ Osman YILMAZ Defne ENGÜR	EFFECTS ON PHYSICAL, MOTOR, AND COGNITIVE FUNCTION IN NEONATAL RAT PUPPIES	11
Bahar ARSLAN	CORRECT DIAGNOSIS RATES OF ALLERGIC RHINITIS AND SEASONAL ALLERGIC RHINITIS BY PRIMARY AND SECONDARY CARE PHYSICIANS	19
Eda GÖRGÜN Özge Irmak DOĞANCI Buket Şura YARDIMCI Nazlı ATEŞ	RADIOLOGICAL EXAMINATION OF UPPER CERVICAL REGION JOINT MORPHOMETRY AND DENS AXIS ANATOMY	21
Muhammed İNAN Cenk AYPAK	AN IATROGENIC BARRIER IN PRIMARY CARE HYPERTENSION MANAGEMENT: QUANTITATIVE ANALYSIS OF SODIUM CONTENT IN FREQUENTLY PRESCRIBED EFFERVESCENT FORMULATIONS REGARDING DAILY INTAKE LIMITS	31
Özlem ÖZTÜRK SEKİ Ataman KÖSE Çağrı Safa BUYURGAN Seyran BOZKURT Akif YARKAÇ Semra ERDOĞAN	THE EFFECT OF PLATELET MASS INDEX ON ADVERSE CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH STROKE	33
Onur ALPASLAN Tolga KÖROĞLU	CRANIAL SUTURES: FROM DEVELOPMENTAL BIOLOGY TO CRANIOSYNOSTOSIS	35
Major Gheorghe GIURGIU Manole COJOCARU	NATURAL MODULATION OF THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH FOOD ALLERGIES: IMPACT OF ALERGIPLANT	47
Theodhor DISHO Manika KREKA	OVERVIEW OF THE LONG-TERM CONSEQUENCES OF HEMOGLOBINOPATHIES ON GROWTH AND DEVELOPMENT IN CHILDREN IN ALBANIA IN RECENT YEARS	48
Ibrahim Sani DIKKO	NEURO-METABOLIC CROSSTALK IN CANCER PROGRESSION: MOLECULAR AND TRANSLATIONAL INSIGHTS INTO NEURONAL MITOCHONDRIAL TRANSFER	49
Saadatu IBRAHİM IBRAHİM ABDULRAHMAN	ANTENATAL CARE FACTORS INFLUENCING BABIES' WEIGHT AT BIRTH	67
Mihaela-Corina BUCUR	SYSTEMIC INFLAMMATION AND CARDIOMETABOLIC RISK: IMPLICATIONS FOR EARLY DETECTION AND PREVENTIVE STRATEGIES	68
Poonam S YADAV Sagar R YADAV	COMPREHENSIVE REVIEW OF POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE	69

Mirezim ZAIDOV	TERMINOLOGY SELECTION AND SURGICAL TREATMENT METHODS IN CLEFT LIP AND PALATE	70
Ayşenur EMİNOĞLU	IN SILICO IDENTIFICATION OF ANTIMICROBIAL PEPTIDE CANDIDATES IN THE CAMELLIA SINENSIS (TEA) PROTEOME	76
Abidin GÜMRÜKÇÜOĞLU Cansu ALTUNTAŞ	PHENOLIC COMPOSITION AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF HYPERICUM XYLOSTEIFOLIUM: EVALUATION ACROSS DIFFERENT PLANT PARTS	78
Ulaş UĞUZ	EVALUATION OF ALTERNARIA SPORE CONCENTRATIONS IN THE ATMOSPHERE OF İZMİR IN RELATION TO AIR QUALITY PARAMETERS	85
Cantekin DURSUN	THE COMPARISON OF SUPERVISED MACHINE LEARNING ALGORITHMS IN CLASSIFICATION OF TWO CLOSELY RELATED TREE FROGS (HYLA SAVIGNYI AUDOUIN, 1827 AND HYLA ORIENTALIS BEDRIAGA, 1890) FROM TÜRKİYE	87
Ahmet HARMANKAYA	POTENTIAL INHIBITORS OF THE SHEEP POX DISEASE VIRUS: AN IN SILICO STUDY TARGETING THE SPPV14 PROTEIN	89
Gizem YILDIRIM BAŞTEMUR Sabina İSMAYILZADA Sabriye PERÇİN ÖZKORUCUKLU	INVESTIGATION OF PRUNUS SPINOSA L. FRUIT AND BY-PRODUCTS USING A GREEN ANALYTICAL CHEMISTRY APPROACH	91
Mutluhan BIYIKOĞLU	APPLICABILITY OF CHEMICALLY MODIFIED FUNCTIONALIZED PET FIBERS IN WATER TREATMENT	93
Assiya ATIF Soukaina AMEUR Houssine Ait SIR	BIOLOGICAL IMPORTANCE OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS	105
Assiya ATIF Soukaina AMEUR Houssine Ait SIR	SYNTHESIS OF (1Z,1'Z)-N,N'-((METHYLENEBIS(1,3,4-OXADIAZOLE-5,2-DIYL))BIS(2,1-PHENYLENE))BIS(1-(4-NITROPHENYL)METHANIMINE)	106
Assiya ATIF Soukaina AMEUR Houssine Ait SIR	SOLVENT EFFECTS IN ORGANIC CHEMISTRY	107
Fanny Setiawati RAHARJO Arlı Aditya PARIKESIT Solmaz ASLANZADEH	IDENTIFICATION OF POTENTIAL ALKALOID ANTAGONISTS TO EXPAND SMOKING-CESSATION THERAPEUTICS AND PROVIDE ALTERNATIVE TREATMENTS FOR NICOTINE DEPENDENCE VIA AN IN SILICO APPROACH	108
A. A. YAHAYA	COMPUTATIONAL FIRST-PRINCIPLES STUDY OF HYDROSTATIC PRESSURE-INDUCED MODIFICATIONS IN THE THERMOELECTRIC PROPERTIES OF TIN CHALCOGENIDE SNA (A=SE, TE)	121
Mohammed MOUTAOUEKKIL	STUDY OF PERFORMANCE ENHANCEMENT IN SCANDIUM-DOPED ALN PHONONIC CRYSTALS	122
Ahmed ATTAHIRU Bashar ATTAHIRU	ROLE OF FOOD CHEMISTRY IN TEXTURE, FLAVOR, AND COLOR DEVELOPMENT	123
Murat ALPARSLAN Salsabil MOURUCH Erkan YILMAZ	"SYNTHESIS OF TiO <sub>2</sub> -NANODIAMOND@POLY(HEMA-ko-N-VINYLPYRROLIDONE) NANOCOMPOSITES AND THEIR USE IN PHOTOCATALYTIC REMOVAL OF METHYLENE BLUE"	124
Aytən VƏLİYEVƏ Zəhra İSMAYILLI	NATURAL NANOTECHNOLOGY AND DRUG DELIVERY	126

Kübra KARAKAPLAN Dilan AŞKIN ÖZEK Hande YÜCE Songül ÜNÜVAR	INVESTIGATION OF THE CYTOTOXIC AND ANTI-MIGRATORY EFFECTS OF THE ANTIPARASITIC DRUG DORAMECTIN IN NEUROBLASTOMA AND LUNG ADENOCARCINOMA CELL LINES	127
Sevinj NASIROVA RAMIZ Sevinj MEHDIYEVA AMIL Aytekin ALIYEVA MAHIR	THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS–MATRIX METALLOPROTEINASES DEPENDING ON THE STAGES OF NECROTIC ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS	136
Sinem FİDAN	RELATIONSHIPS BETWEEN PERFORMANCE, METABOLIC HEALTH AND GUT MICROBIOTA IN SPORTS NUTRITION	137
Nisanur GERİKOĞLU Özlem Martı AKGÜN	LASER APPLICATIONS IN PEDIATRIC DENTISTRY AND LASER-ASSISTED PULPOTOMY IN PRIMARY TEETH	139
Sıla UĞURALP Özlem Martı AKGÜN	THE USE OF DIFFERENT ARTIFICIAL INTELLIGENCE APPLICATIONS IN TRAUMATIC DENTAL INJURIES	158
Zeynep ÖZTÜRK Cenkhan BAL Ezgi AYDIN VAROL	EVALUATING THE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE-BASED CHATBOTS IN PROVIDING INFORMATION TO PARENTS ON TONGUE-TIE: A COMPARATIVE STUDY	178
Tanita DACI Loreta KUNESHKA	CHILDREN AS VICTIMS OF DOMESTIC VIOLENCE: A DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE CURRENT SITUATION IN ALBANIA'S CAPITAL	180
Manoj B. PATIL Yash R. PARDESHI Vivek P. PATIL Mitul M. MEHTA Samruddhi H. MORE Hitesh V. SHAHARE	FORMULATION AND EVALUATION OF HERBAL SOAP FOR TREATING DERMATITIS	187
Fakhar ud DIN Noshaba SALEEM Sibgha	CLOPIDOGREL POLYMERIC NANOPARTICLES FOR THE TREATMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION: IN VITRO, IN VIVO INVESTIGATIONS	188
Nino LASHABERIDZE Giorgi DUGASHVİLİ	ETHICAL DECISION-MAKING IN HEALTHCARE MANAGEMENT: CHALLENGES AND MANAGERIAL IMPLICATIONS	189
Mónika FEKETE Andrea LEHOCZKI Dávid MAJOR Vince FAZEKAS-PONGOR	THE ROLE OF NUTRITION IN HEALTHY AGEING: EVIDENCE FOR THE PREVENTION OF CHRONIC DISEASES	190
Krisela PLLAHA Genc BURAZERI	SEXUAL BEHAVIORS AND PSYCHOSOCIAL DETERMINANTS AMONG UNIVERSITY STUDENTS IN SOUTHEAST ALBANIA	198
Nabil AMOR Khadejah Hussain ALAMOUDI Sarrah FARJALLAH Paolo MERELLA Osama B. MOHAMMED Abdulaziz N ALAGAILI	FIRST MOLECULAR DETECTION OF BABESIA AND THEILERIA PARASITES IN THE LESSER EGYPTIAN JERBOA (JACULUS JACULUS) FROM SAUDI ARABIA	205
Ugur ÖZSOY Murat YILDIRIM	A MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OPTION FOR HEMORRHOIDAL DISEASE: LASER HEMORRHOIDOPLASTY	206
Sevde CANTÜRK Gizem AĞIR Perim Fatma TÜRKER Murat BAŞ	CLINICAL IMPORTANCE OF IMMUNONUTRITION APPLICATIONS IN CANCER TREATMENT	208

Günay SALEHOVA Türkane MEMMEDOVA Zülfiye MAHMUDOVA	AICARDI-GOUTIERES SYNDROME TYPE 3	217
Can NACAR Kâmil Serdar İNAL Hatice Özlem NİSBET	SURGICAL REPAIR OF SALTER-HARRIS TYPE II FRACTURE OF DISTAL FEMUR IN A GOLDEN JACKAL (CANIS AUREUS)	221
Meryem KAR Nurten ÖZEN Cansu POLAT DÜNYA	A SCOPING REVIEW OF POSTGRADUATE THESES ON EVIDENCE-BASED PRACTICES IN NURSING IN TURKEY	227
Md. Nazmul Hasan ARFIN	EFFECT OF SEAWEED ENRICHED HUMIC ACID ON GROWTH AND YIELD OF BT. BRINJAL (SOLANUM MELONGENA L.)	246
Shilpa SASIDHARAN Ayona JAYADEV	ASSESSMENT OF SURFACE URBAN HEAT ISLAND EFFECT IN KOCHI, KERALA USING GOOGLE EARTH ENGINE	247
M. Varshana DEEPA K. PRIYANKA S. SHAPNA K. VARSHITHA D. RAGAVARSHINI S. DHANAVANTHARI	SIMPLE APPLICATIONS OF FUNCTIONS OF SEVERAL VARIABLES AND VECTOR CALCULUS	253
Plamen GLOGOV Mariam BOZHILOVA Emil STANISHEV	APPLIED CONSERVATION PRACTICES AND DEVELOPMENT OPPORTUNITIES FOR THE PROTECTION OF PANCRATIUM MARITIMUM L. IN THE COASTAL ZONE OF LARA, ANTALYA	255
Syeda Sabika Zahra NAQVI Syed Mohsan Raza SHAH	EVALUATING THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL TRAITS OF VARIOUS PEARL MILLET GERMPLASM UNDER THE ENVIRONMENTAL CONDITIONS IN DERA GHAZI KHAN, PUNJAB, PAKISTAN	262
SK Ashadul RAHAMAN	SLIDING WINDOW STATISTICAL CONVERGENCE OF FRACTIONAL DIFFERENCE SEQUENCES IN INTUITIONISTIC FUZZY NORMED SPACES	263
Andhea SITORESMI NURAULIYA Dwi YUNI HASTATI	THE EFFECT OF CARRAGEENAN, KONJAC, AND TRIPOTASSIUM CITRATE RATIOS ON THE PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS AND ACCEPTANCE LEVEL OF INSTANT PUDDING	264

**ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE İNTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİNİN  
ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**  
*EFFICACY AND SAFETY OF INTRVENOUS IRON THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH  
IRON DEFICIENCY ANEMIA: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE*

**Dr. Mehtap ERTEKİN**

İzmir Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı  
**ORCID ID: 0000-0003-1622-890X**

**ÖZET**

**Amaç:** İntravenöz (IV) demir tedavisi, pediatrik pratikte olası alerjik ve infüzyon ilişkili yan etkilere dair endişeler nedeniyle sınırlı kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tek merkezde IV iron sucrose (IVIS) uygulanan pediatrik demir eksikliği anemili hastalarda tedavinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Çalışmaya IVIS tedavisi alan 20 pediatrik hasta dahil edildi. IVIS, 4 mg/kg/doz (maksimum 200 mg) olacak şekilde haftada iki kez, toplam iki hafta (dört veya beş doz) uygulandı. Tüm infüzyonlar gününbirlik servis koşullarında, test dozu sonrası 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile verildi ve infüzyon sonrası en az 1 saat advers etki açısından izlendi. Hematolojik ve demir parametreleri tanı anında, tedavinin 1. ve 3. aylarında değerlendirildi. Zaman içindeki değişimler Friedman testi ile analiz edildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $14,2 \pm 2,3$  yıl olup, %85'i kızdı. Tanı anında ortalama hemoglobin  $7,62 \pm 1,30$  g/dL ve ferritin  $7,9 \pm 3,1$  ng/mL idi. Hemoglobin düzeyleri 1. ayda  $11,87 \pm 0,91$  g/dL, 3. ayda  $12,92 \pm 0,80$  g/dL'ye yükseldi ( $p < 0,001$ ). MCV ve ferritin düzeylerinde de zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ( $p < 0,001$ ). Tedaviye bağlı akut veya geç advers etki gözlenmedi.

**Sonuç:** IVIS tedavisi, pediatrik demir eksikliği anemisinde etkili, hızlı ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Özellikle oral demiri tolere edemeyen, emilim bozukluğu bulunan veya hızlı hemoglobin artışı gereken hastalarda, güncel American Society of Hematology (ASH) önerileriyle uyumlu olarak, kan transfüzyonuna alternatif bir yaklaşım olarak daha sık değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, intravenöz iron sucrose, etkinlik, güvenilirlik

**ABSTRACT**

**Objective:** The rationale for the cautious use of intravenous (IV) iron therapy in pediatric practice lies in the fear of possible allergic reactions following its administration. The study was therefore designed with the aim of assessing the efficacy and safety of intravenous iron sucrose (IVIS) in children with iron deficiency anemia.

**Methods:** Twenty pediatric patients who received IVIS therapy were included. IVIS was administered at a dose of 4 mg/kg per infusion (maximum 200 mg), twice weekly for two weeks (four or five doses). All infusions were delivered in a day-care unit following a test dose, over 30 minutes, with at least one hour of post-infusion monitoring for adverse events. Hematological and iron parameters were assessed at baseline and at 1 and 3 months after treatment. Changes over time were analyzed using the Friedman test.

**Results:** The mean age of the patients was  $14.2 \pm 2.3$  years, and 85% were female. At diagnosis, mean hemoglobin was  $7.62 \pm 1.30$  g/dL and ferritin was  $7.9 \pm 3.1$  ng/mL. Hemoglobin levels increased significantly at 1 month with values at  $11.87 \pm 0.91$  g/dL and at 3 months with values at  $12.92 \pm 0.80$  g/dL ( $p < 0.001$ ). Similarly, mean corpuscular volume and ferritin levels increased significantly in the study group ( $p < 0.001$ ). No adverse effects from the treatment regimen occurred in the study group.

**Conclusion:** IVIS therapy is an effective, rapid, and safe intervention in the management of iron deficiency anemia in the pediatric population. In pediatric patients who are unable to take iron by mouth, have evidence of malabsorption, and need a rapid increase in hemoglobin levels, IV iron therapy should be more commonly used as an alternative to transfusions, as recommended by the American Society of Hematology.

**Keywords:** Iron deficiency anemia, intravenous iron sucrose, efficacy, safety

**PREMATÜRE SIÇANLARDA İNVAZİV GİRİŞİMLERİN NEDEN OLDUĞU  
NÖROGELİŞİMSSEL SORUNLARIN ÖNLENMESİNDE GİRİŞİM ÖNCESİNDE TOPIKAL  
ANALJEZİK KULLANILMASI OLUMLU ETKİSİ OLUR MU?  
IS THE USE OF TOPICAL ANALGESICS BEFORE INVASIVE PROCEDURES POSITIVE IN  
PREVENTING NEURODEVELOPMENTAL PROBLEMS CAUSED BY THESE PROCEDURES IN  
PREMATURE RATS?**

**Dr. Canberk YILMAZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
**ORCID:** 0000-0002-0049-7614

**Dr. Pembe KESKİNOĞLU**

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İzmir  
**ORCID:** 0000-0002-3459-1828

**Dr. Safiye AKTAŞ**

Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji  
**ORCID:** 0000-0002-7658-5565

**Dr. Pınar GENÇPINAR**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi  
**ORCID:** 0000-0002-3223-5408

**Dr. Osman YILMAZ**

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvanları Laboratuvarı  
**ORCID:** 0000-0001-7817-7576

**ÖZET**

Prematüre doğan bebeklerin yaşamlarını sürdürebilmeleri için yeni doğan yoğun bakımı ünitelerinde hayati bir bakım sürecine ihtiyaç duyarlar. Bu yoğun bakım sürecinde günlerce çok sayıda tekrarlayan invaziv girişim ve bunların yarattığı strese maruz kalmaktadırlar. Prematüre bebeklerin bu süreçte beyinleri hızla gelişirken maruz kaldıkları ağrı ve stresin beyinde önemli nörogelişimsel sorunlara neden olmaktadır. Bu çalışmada bu süreci modelleyen prematüre sıçan yavrularında tekrarlayan invaziv girişimler öncesinde tropikal deri anestezi kreminin (%5 EMLA kremi) kullanarak ağrı ve acının azaltılması nörogelişimsel sorunları önlenmesinde etkilerini araştırılmayı amaçladık. Bu çalışmada girişim yapılmayan kontrol (n:7) tekrarlayan invaziv girişim yapılan deney (n:7) ve girişim öncesi tropikal anestetik krem kullanılan ve sonra girişim yapılan (n:7) olmak üzere toplam 21 adet prematüre Wistar Albino sıçan yavrusu kullanıldı. Çalışmada üç grubun canlı ağırlık artışları karşılaştırıldığında en iyi kontrol, tropikal analjezik ve girişim grupları canlı ağırlık artışı sağlamıştır ( $p>0.05$ ). Üç grubun motor refleks gelişim testleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Üç grubun genç erişkin dönemlerinde korku, anksiyete, dikkat ve öğrenme performansları karşılaştırıldığında sırasıyla kontrol, tropikal analjezik ve girişim grubu yavruları iyi performans göstermiş olup ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Yavruları invaziv girişim öncesi topikal analjezik kullanılması, kullanılmamasına göre genç erişkin dönemde anksiyetesi daha azalttığı, dikkat, öğrenme bellek performanslarını olumlu yönde etkilediği ve sosyal iletişimlerini daha yüksek olarak değerlendirilmiştir. Üç grubun genç erişkin dönemde ağırlı uyaranlara yanıtları değerlendirilmiş girişim grubu sıçanların kontrol ve topikal analjezik grubuna göre ağrı ve acıya geç yanıt verdiği, tolerans geliştirdiğini tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Prematüre sıçan yavrularında tekrarlayan invaziv girişim bölgesine girişim öncesi topikal analjezik krem kullanılması ağrı, acı ve stresin azaltılması sıçanların fiziksel, davranış ve öğrenme performansını olumlu yönde etkilediği sonucuna ulaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre sıçan, tekrarlayan invaziv girişim, topikal analjezik, ağrı, stres, anksiyete, fiziksel gelişim, davranış, öğrenme.

## ABSTRACT

Premature babies require vital care in neonatal intensive care units to survive. During this intensive care process, they are exposed to numerous repeated invasive procedures and the stress they cause over several days. While the brains of premature babies develop rapidly during this process, the pain and stress they are exposed to cause significant neurodevelopmental problems in the brain. In this study, we aimed to investigate the effects of reducing pain and suffering and preventing neurodevelopmental problems by using a topical skin anesthetic cream (5% EMLA cream) before repeated invasive procedures in premature rat pups, modeling this process. A total of 21 premature Wistar Albino rat pups were used in this study: a control group without intervention (n:7), an experimental group with repeated invasive procedures (n:7), and a group that received topical anesthetic cream before and after the procedure (n:7). Results; When comparing the live weight gains of the three groups in the study, the control, topical analgesic, and intervention groups showed the best live weight gain ( $p>0.05$ ). No significant difference was found between the three groups in motor reflex development tests ( $p>0.05$ ). When comparing the fear, anxiety, attention, and learning performance of the three groups in young adulthood, the control, topical analgesic, and intervention group offspring performed better, respectively, and this difference was statistically significant ( $p<0.05$ ). The use of topical analgesics before the invasive procedure was found to reduce anxiety, positively affects attention, learning, and memory performance, and improve social communication in young adulthood compared to the absence of topical analgesic. When the responses of the three groups to painful stimuli in young adulthood were evaluated, it was determined that the intervention group rats responded later to pain and discomfort and developed tolerance compared to the control and topical analgesic groups ( $p<0.05$ ). It was concluded that using topical analgesic cream before repeated invasive procedures in premature rat pups reduces the pain, suffering, and stress caused by the procedure, positively affecting the physical, behavioral, and learning performance of the rats.

**Keywords:** Premature rat repeated invasive procedure, topical analgesic, pain, stress, anxiety, physical development, behavior, learning.

## GİRİŞ VE AMAÇ

24-32 haftalık gebelik döneminde doğan (çok erken doğan) bebekler, hayata tutunmak için yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hayat kurtarıcı bakıma ihtiyaç duyarlar. Yoğun bakım sürecinde tekrarlanan prosedürel ağrıya bağlı ağrı ve buna bağlı strese maruz kalırlar. Prematüre doğan bebekler ağrıyı algılamak için gerekli nosiseptif devreye sahip olsalarda henüz bu sistemleri fonksiyonel olarak olgunlaşmamıştır(1,2). Fizyolojik olarak olgunlaşmamış yeni doğanlarda hipotalamus-hipofiz ekseninin uzun süreli aktivasyonu, hormonal (büyüme, glukokortikoid), fizyolojik (metabolik, bağışıklık) ve davranışsal (kaygı, depresyon) sistemlerde uzun vadeli değişikliklere yol açabilir(3,4). Yenidoğan beyininde özellikle savunmasız olan iki hücre popülasyonu vardır: subplate nöronları ve preoligodendrositler. Neonatal ağrıya bağlı stres, miyelin üreten oligodendrositlere farklılaşmadan önce aksonları saran preoligodendrositler de etkileyebilir (5). Subplate nöronları, memeli serebral korteksinde üretilen ilk hücreler arasındadır ve talamik aksonlardan uyarıcı sinaptik uyarılar alan ilk kortikal nöronlardır; bu da talamik aksonlar ile serebral korteksteki nihai hedefleri arasında geçici bir bağlantı kurar (6–8). Yenidoğan ağrısıyla ilişkili stresin beyin gelişimi üzerine erken yaşamda gözlemlenen etkilerin ötesine uzandığı da görülmektedir (9,10). 7 yaşında, yoğun bakımda daha fazla sayıda deri yırtılmasına neden olan işlem, değerlendirilen 66 serebral bölgenin 21'inde daha ince kortikal gri madde ile ilişkilendirilmiştir ve bu durum ağırlıklı olarak frontal ve parietal lobları etkilemiştir (11). Çok erken doğan bebeklerde girişimsel ağrıya bağlı stres, okul çağındaki spontan beyin aktivitesindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiş ve görsel-algısal yeteneklerle negatif korelasyon göstermiştir (12). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaldıkları süre boyunca, prematüre bebekler günde ortalama on invaziv ve stresli işlem olmak üzere toplamda yaklaşık 200 ağırlı işlemde geçer. Başka bir araştırmada yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen bebeklerin günde ortalama 7-17 defa ağırlı işleme maruz kaldığı bildirilmektedir(13–15). Buna ek olarak, uzun vadeli kohort çalışmaları, tekrar eden ağırlı uyaranlara maruz kalan yenidoğanların okul çağında, normal yenidoğanlara kıyasla belirgin şekilde daha düşük zekâ, motor yetenek ve davranış kontrolüne sahip olduklarını göstermiştir(16).

Yenidoğan döneminde fazla maruz kalan bebeklerin ileri yaşta daha düşük bilişsel ve motor fonksiyonlarla (kaygılı/depresif) davranışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir(7,15). Çok erken doğan bebeklerde, tekrarlanan ağrıya maruz kalma, beyinde uzun vadeli değişikliklerle ilişkili olup, ağrı işleme, öğrenme ve davranışta değişiklikler (17,18), bilinçsel işlev ve görsel yetenekler (12), hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen gelişiminde ve kortizol düzensizliğinde değişiklikleri (19), beyin büyümesinde ve yapısında azalma (20), talamus gelişiminde değişiklikler(21), frontal ve parietal beyin genişliğinde azalma, temporal loblarda difüzyon ölçümlerinde ve fonksiyonel bağlantıda değişiklikler, motor davranışta anormallikler(22) ve serebellar boyutta azalma (23) dahil nörogelişimsel sorunlar ile ilişkili bulunmuştur. Bunların ötesinde erken doğan bebeklerde epigenetik programlamada ve telomer uzunluğundaki değişiklikler de erken yaşamda tekrarlanan ağrıya maruz kalmayla ilişkilendirilmiştir (24–26).

Klinisyenler prematüre doğan bebeklerde ağrıyı ayırt etme ve uygun şekilde yönetme konusunda zorlanmaktadır. Prematüre bebeklerde ağrıyı azaltmak için farmakolojik tedaviler rutin ağrı yönetimi için ideal değildir ve farmakolojik olmayan yönetim ilk adım olarak önerilse de, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde invaziv işlemler genellikle destek olmadan gerçekleştirilir(20). Etkili ağrı yönetimi, prematüre ve zamanında doğan yenidoğanlar için arzu edilen bir bakım standardıdır ve klinik ve nörogelişimsel sonuçlarını potansiyel olarak iyileştirebilir. İnvaziv prosedürlerin azaltılması ve farmakolojik, davranışsal veya çevresel önlemlerin kullanılması, yenidoğan ağrısını yönetmek için kullanılabilir. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar arasında kanguru bakımı, kolaylaştırılmış kucaklama, besleyici olmayan emme, sukroz ve diğer tatlandırıcılar, masaj ve akupunktur tedavisi yer alır. Bunlar, akut, geçici veya hafif ağrıya neden olan prosedürler için veya orta veya şiddetli ağrı için yardımcı tedavi olarak kullanılır. Lokal ve topikal anestezipler, deriyi delen veya mukozayı zedeleyen prosedürlerin neden olduğu akut ağrıyı azaltabilir. Opioidler, şiddetli ağrının tedavisinde temel unsuru oluşturur; morfin ve fentanil en sık kullanılan ilaçlardır(27). Topikal anestezipler, venöz kanülasyon (28), lomber ponksiyon (29) veya venöz ponksiyon (30) gibi bazı prosedürel ağrı türleri için etkilidir. Venöz ponksiyona maruz kalan prematüre yenidoğanlarda EMLA kremi (Eutectic Mixture of Local Anesthetic) kullanılmıştır(31). Topikal kremler içinde EMLA kremi tekrarlayan kullanımında prematüre bebeklerde güvenli olabileceği belirtilmiştir (32,33). Lidokain-prilokain %5 krem (EMLA), bu işlemlerden kaynaklanan ağrıyı azaltmada faydalı olabileceği fakat yenidoğanlarda methemoglobinemiye neden olabileceği endişesi nedeniyle kaygıya neden olmaktadır. Yenidoğanlarda işlem ağrısının tedavisinde EMLA ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen bebekler arasında met hemoglobin konsantrasyonları karşılaştırılmış iki grubun arasında farklılık göstermediğini ortaya koymuştur(33).

Yukarıdaki literatür bilgileri ışığında uzun süre tekrarlayan prosedürel ağrıya maruz kalmanın yenidoğan beyininde ciddi gelişimsel etkileri görülmektedir. Yenidoğan ağrısıyla ilişkili stres ve beyin gelişimi arasındaki ilişkiler, erken yaşamda gözlenen rahatsızlıklar daha ileriki yaşlara uzanıyor, bu bebeklerde olumsuz nörogelişimsel sorunları sıklıkla yaşam boyu devam ediyor gibi görünmektedir. Bu çalışmanın amacı, prematüre yenidoğan sıçan modelinde tekrarlanan invaziv girişimle oluşan ağrının önlenmesinde topikal bir analjezik kullanılması ile erken dönem fiziksel, motor refleks gelişimleri ve uzun dönemde ağrı toleransı yanıtları, motor koordinasyon, bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerini araştırmaktır.

## **MATERYAL ve METOD**

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 02/2025 protokol nolu etik kurul onayı alındıktan sonra yapıldı. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisiplin Deneysel Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen 4 farklı anneden doğan 21 adet yenidoğan Wistar Albino sıçan yavruları kullanıldı. Her annenin yavrularının kontrol, invaziv girişim ve topikal analjezik+ girişim olmak üzere işaretleme yapılarak ratgele üç gruba da dahil edildi. 1. Grup-kontrol grubu(n=7): Yavrular PN1-10 arasında her gün 10 defa 1-2 dakika anneden ayrıldı invaziv girişim uygulanmadı. 2. Grup-Girişim grubu (n=7): Yavrular PN1-10 arasında her gün 10 defa bir saat aralıklarla 1-2 dakika anneden ayrıldı ve üç farklı vücut bölge derisine 24 G iğne invaziv girişim uygulandı.

3. Grup- topikal analjezi + girişim grubu (n=7): Yavrular PN1-10 arasında her gün 10 defa bir saat aralıklar ile 1-2 dakika anneden ayrıldı üç farklı vücut bölge derisine topikal analjezik uygulandı ve 5 dakika sonra topikal analjezik uygulanan üç alan 24 G iğne invaziv girişim yapıldı.

Sıçan yavruları normal doğumlarında 4-5 gr olup prematüre olarak doğarlar. Sıçan yavruları normal doğumdan sonraki ilk 10 gün prematüre olarak kabul edilir. Sıçanlar yaşam dönemleri olarak doğumdan sonraki 1-21 günleri arasına emzirme dönemi, doğumdan sonraki 32-48 arası cinsel olgunluk dönemi, doğumdan sonraki 49-70 arası adolesan dönemi, 100'den sonra yetişkinlik dönemi olarak belirtilmektedir (34). Bu çalışmada sıçan yavrusu model hayvan tercih edilmesinin nedeni sıçan yavrularının normal term doğumları prematüre doğar ve PN 1-10 gün prematüre özellik taşımakta olduğu için prematüre doğan bebekleri taklit edeceği düşünülerek sıçan yavrusu tercih edilmiştir.

Tropikal analjezik krem kullanılması: Çalışmamızda %5 EMLA Krem (1 gram kremde 25 mg lidokain ve 25 mg prilokain içeren) kullanılmıştır. [Gurrier](#) ve ark.(1995) prematüre ve zamanında doğan bebeklerde invaziv girişim öncesi EMLA krem kullanılmasının bebeklerin ağrısını azalttığı, bebeklerdeki methemoglobin düzeyini yükseltmediği ve yaklaşık 1-2 saat etkili olduğunu belirtmektedir(35). Bizde bu literatür bilgileri ışığında Çalışmamızda EMLA® %5 krem yeni doğan sıçan yavruları ortalama 4-5 gram ağırlığında olup Gouma ve ark (2012) de tanımladığı formüle göre sıçan yavruları 32-33 cm<sup>2</sup> toplam deri yüzeyine sahiptir(36). Kemirgenlerde deri yolu ile uygulanan bir ilacın güvenli vücut yüzeyi toplam vücut yüzeyinin %10 güvenli tropikal anestezi krem uygulama alanı kabul edilir ve yenidoğan sıçan yavrularında bu alan yaklaşık 3 cm<sup>2</sup> lik bir alandır. Yeni doğan sıçan yavrularında boyun, ön bacak ve göğüs derisi olmak üzere üç farklı bölgede girişim yaptığımız için her girişim alanı çapı 1cm<sup>2</sup> lik alan bir kalem ile çizilerek topikal anestetik krem bu alan içinde girişimden 5 dakika önce daire içine alınan bölge deri üzerine uygulandı. Literatürde prematüre yenidoğan bebeklere 1-2 saat aralıklarla topuk kanı almadan önce 0,5 g lidokain-prilokain krem uygulanması güvenli olduğu belirtilmiş olup (33) bizde çalışmamızda sıçan yavrularına girişim öncesi işaretlenen alan bölge derisine EMLA krem uygulanmıştır. Çalışmamızda tüm gruplardaki yavru sıçanlar doğumdan bir gün sonra başlayarak her gün bir saat aralıklar ile 1-2 dakika anne sıcaklığını taklit bir bez üzerine alındı. 1. Grup yavrularına işlem yapılmadı 1-2 dakika sonra annelerine geri verildi. 2. Gruptaki yavrulara steril 24G branül iğnesi ile boyun, ön bacak ve göğüs derisi girişim yapıldı ve annelerine verildi. 3. Gruptakilere girişim öncesi önceden işaretlenen üç alana topikal analjezik uygulandı ve sonra steril 24G branül iğnesi ile boyun, ön bacak ve göğüs derisi girişim yapıldı ve annelerine verildi. Yenidoğan sıçan yavrularına tüm uygulamalar her gün 08.00-17.00 arasında bir saat aralıklarla yapıldı. Deney prosedürü bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ortalama kalış süreleri göz önüne alınarak tasarlandı (37,38). Çalışmada 2. ve 3 gruptaki her sıçan yavrusuna her güne birer saat aralıklar ile boyun, ön bacak ve göğüs yan duvarı olmak üzere üç farklı bölgeye birer invaziv girişim yapıldı ve günde 10 defa tekrar edildiği için bir sıçan yavrusuna günde 30 girişim yapılmış oldu. Çalışmamızda girişim uygulamaları 10 gün devam ettiği için toplamda 2. ve 3 gruptaki her sıçan yavrusuna 300 girişim yapılmış oldu.

Değerlendirme Yöntemleri:

Yavruların erken dönem değerlendirilmesi; Prematüre sıçan yavrularında tekrarlayan invaziv girişim uygulamasının erken dönem etkilerinin değerlendirilmesi için sıçan yavrularının canlı ağırlık artışı takibi, sıçan yavruların tüylenme, gözlerin açılması, kesici dişlerin fiziksel gelişimi takibi, sıçan yavruların motor refleks gelişimlerinin takibi (emekleme, ön ve arka pençe kavrama, ön ve arka bacak süspansiyon, uçurumdan kaçınma, negatif geotaksi, işitsel irkilme, hızlandırılmış doğrulma, kavrama mukavemeti gibi motor refleks testleri yapılarak takip edildi.

Sıçan tekrarlayan invaziv girişim uygulamasının ileri yaşam dönem etkilerinin değerlendirilmesi için öğrenme, bellek ve davranış değerlendirilmesi için sıçanların PN32-33 arasında açık alan testi ile anksiyetesi, PN35-38 arasında Y labirent testi ile dikkat ve kısa dönem belleğini, PN43-44 arasında sosyal iletişim testi sosyal iletişimini girişim yapılan ve yapılmayan iki grup karşılaştırılmıştır. İleri yaşam döneminde ağırlı uyaranlara yanıtın değerlendirilmesi için sıcak su kuyruk daldırma testi (PN47-49) ve formalin testi (PN53) günlük olduklarında tekrarlayan ağırlı invaziv girişim uygulamasının ağırlı uyarana yanıtlarını değerlendirildi. Denge ve motor koordinasyon Değerlendirilmesi için (PN50-52) günlük olduklarında tekrarlayan ağırlı invaziv girişimin oluşturduğu ağrı ve stresin denge ve motor koordinasyon üzerine etkisini değerlendirmek için yapılmıştır.

İstatistiksel Yöntem; Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 bilgisayar paket programında yapıldı. Değerlendirmede ortalama ve standart sapmalar belirlendi. Gruplar arası farklılık Kruskal Wallis testi ile gruplar arasındaki farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. T-testi, iki grubun ortalamaları veya bir örneklem ortalaması ile bilinen bir değer arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmada üç grubun yavruların canlı ağırlık artışları karşılaştırıldığında PN4-18 arasında girişim yapılmayan ve topikal analjezik+ girişim grubu yavrularının canlı ağırlık artışları girişim yapılan guruba göre daha yüksek olarak ölçüldü ve üç grubun canlı ağırlık artış ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu( $p<0,05$ ). Üç grubundaki yavruların kulak kepçesinin ayrılması zamanı, ayak parmaklarının ayrılması, kesici dişlerin çıkma zamanı, tüylenme ve gözlerin açılma zamanları karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Aynı annenin üç gruba dahil edilen yavruları arasında kafes içinde tekrarlayan girişim yapılan yavruların, girişim yapılmayan ve topikal analjezik kullanılan öz kardeşlerine karşı kafes içinde daha hareketli, daha saldırgan, kavgacı ve üstün olma çabaları izlenmiştir. Aynı annenin yavruları arasında sadece girişim yapılan yavrular kafes içinde diğer öz kardeşlerine göre uzun süreli kavgalara girdikleri ve kardeşler arasında daha rekabetçi davranışlar gösterdikleri belirgin olarak dikkati çekti. Üç grubun tekrarlayan girişim yapılan sıçan yavrularının deneyin ikinci ve üçüncü gününden sora el ile temas edildiğinde anormal sesler çıkarmasını vokalizasyon olarak tanımlandı. Özellikle yavruların gözleri kapalı olmasına rağmen girişim ve motor testler için annelerinden ayrıldıktan sonra başlayan ve annelerine verilene kadar devam eden anormal şiddetli sesler, elden kurtulmak için verdikleri tepkiler ve girişim yapılan bölgeyi koruma çabalarının her geçen gün daha belirgin olduğu gözlemlendi. Üç gruba ait sıçan yavrularında motor reflex gelişimi üzerine olan etkileri değerlendirmek için yapılmış olup üç grubun sıçan yavrularının emekleme zamanı, doğrulma zamanı, uçurumdan kaçınma, ön ayak pençe kavrama, arka ayak pençe kavrama, ön bacak süspansiyon, arka bacak süspansiyon, yürüme zamanı, kavrama mukavemeti testi, arka ayak patisi yerleşimi, işitsel irkilme testi, negatif geotaksi testi, göz açma zamanı ve hızlandırılmış doğrulma motor refleksi testleri üzerinde bir etkisi olmamış ve üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Üç grubundaki sıçanların anksiyetesi ve lokomotor aktivitesi değerlendirmek için açık alan testi yapıldı. Açık alan testi sonuçlarına göre, kontrol ve topikal analjezik grubu sıçanlarının merkeze girme sıklığı ve merkezde bulunma süresi, girişim grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulundu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı( $p<0,05$ ). Açık alan test sonuçlarına göre tekrarlayan invaziv girişimler öncesi topikal analjezik kullanmak sıçan yavrularında girişimin verdiği ağrı ve stresi azalttığı ileri yaşam döneminde korku ve anksiyetesi azaltmış olabileceğini düşündürmektedir.

Üç gruptaki sıçanlar PN43-44 günlük olduklarında sosyal iletişim üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla sosyal etkileşim testi uygulandı. Sosyallik ve sosyal tercih değişkenlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında, kontrol grubu ve topikal analjezik grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ve sosyallik skorları sadece girişim yapılan gruptan daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ),

Üç gruptaki sıçanlar PN35-38 olduklarında öğrenme ve bellek performansına etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Kontrol ve topikal analjezik kullanılan sıçanlar, girişim yapılanlara göre Y labirent kollarından yeni açılan kola giriş sayıları ve yeni kolda geçirilen süre açısından daha iyi performans göstermiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Tekrarlayan invaziv girişim sıçanların eski ve yeni kolu ayırt etme dikkat, öğrenme ve kısa bellek üzerinde olumsuz etkisinin olduğu söylemek mümkündür.

Üç gruptaki sıçanlar PN53 olduklarında ağırlı uyaranlara yanıtları karşılaştırmak için formalin testi yapılmıştır. Tekrarlayan girişim yapılan sıçanların, kontrol ve topikal analjezik gurubuna göre formalin enjeksiyonundan sonra arka ayaklarını daha az çektikleri ve yaladıkları belirlendi. Formalin testinde arka ayak çekme sayıları karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,05$ ). Bu bulgular, sadece girişim yapılan gruptaki sıçanların formalin enjeksiyonuna bağlı ağrıyı kontrol ve topikal analjezik grubuna kıyasla daha iyi tolere ettiklerini düşündürmektedir.

Üç gruptaki sıçanlar PN49-50 olduklarında ağırlı uyaranlara yanıtları karşılaştırmak için sıcak su kuyruk daldırma testi yapıldı. Tekrarlayan girişim yapılan sıçanların kontrol ve topikal analjezik grubu sıçanlarına göre kuyruğunu sıcak sudan çekme süresinin uzadığı belirlenmiştir. Kuyruk daldırma testi süreleri sonuçları karşılaştırıldığında, üç grup arasındaki kuyruk çekme süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Üç gruptaki sıçanları PN50-52 olduklarında invaziv girişimlerin motor koordinasyon ve denge üzerinde etkisini değerlendirmek için motor denge testi yapılmıştır. Üç grubundaki sıçanların motor denge test çitasını geçme süreleri karşılaştırıldığında girişim yapılmayan ve topikal analjezik grubundaki sıçanların girişim yapılan gruptakilere göre denge çitasını daha kısa sürede geçtiği ve daha az düştüğü tespit edilmiştir. Üç grup arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda üç grubun prematüre sıçan yavrularının tekrarlayan invaziv girişimler neden olduğu ağrı stresini azaltmak için yavruların canlı ağırlık artışları takip edilmiştir. Girişim yapılmayan ve topikal analjezik kullanılarak girişim yapılan yavrular sadece girişim yapılan yavrulara göre daha iyi canlı ağırlık artışı göstermiştir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ( $p<0,05$ ). İnvaziv girişimlerin öncesinde topikal analjezik kullanmak yavruların ağrı ve acısı azalttığı şeklinde yorumlanmıştır. Üç grubun fiziksel gelişmeleri parametreleri tüylenme, kulak kepçesinin vücuttan ayrılması, gözlerin açılması ve kesici dişlerin çıkma zamanı üzerinde belirgin bir olumsuz değişime neden olmamıştır.

Girişim grubu prematüre sıçan yavruları iğne batırma ağırlısını deneyin ikinci gününde deneyimlediği, bu iğne batırma ağırlısını hafızasına kaydederek yavruların ele alınır alınmaz elimizden kurtulmak için çaba gösterdiği, girişim grubu yavrularının anormal sesler çıkardığı gözlenmiştir. Çalışmamızda kullanılan prematüre sıçan yavruları olmasına rağmen uygulanan tekrarlayan invaziv girişimlerin neden olduğu ağrı ve stres prematüre sıçan yavrularının hafızasına kaydettiği göstermesi açısından önemlidir. Özellikle girişim grubu yavruların kontrol ve topikal analjezik grubuna göre daha kavgacı, saldırgan davranışlar sergilediği, aynı annenin yavruları arasında, sadece girişime maruz kalan yavruların annelerini ve öz kardeşlerini rahatsız ettikleri izlenmiştir.

Çalışmada üç grup arasında sadece invaziv girişim yapılan grubun kontrol ve analjezik kullanılan grubun yavrularına göre ileri yaşam döneminde korku ve anksiyetesi düzeylerini artırdığını, dikkat, öğrenme ve bellek performansını olumsuz etkilediğini göstermiştir. Ayrıca motor-denge koordinasyonunun da bu süreçten anlamlı düzeyde olumsuz etkilendiği görülmektedir. Bu sonuçlar ışığında, erken doğan bebeklerin yoğun bakım ünitelerinde maruz kaldığı girişimsel ağrı ve stres nörogelişimsel sorunlara neden olduğu ve bunun sonucu ileri yaşam dönemlerinde nörodavranışsal gelişim üzerindeki kalıcı etkilerini olabileceği hipotezini desteklemektedir. Vinall ve ark., yenidoğan döneminde tekrarlayan veya kalıcı ağrıya maruz kalmanın nöronal apoptozu artırdığını ve yetişkinlikte anksiyete benzeri davranışlara yol açtığını bildirmiştir (39). Benzer şekilde, Ranger ve ark. prematüre bebeklerde serebellumun erken yaşamda ağırlı uyaranlara karşı oldukça hassas olduğunu; yenidoğan dönemdeki ağırlı işlemlere maruziyetin yedi yaşındaki çocuklarda daha küçük serebellar vermiş hacmiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu yapısal küçülmenin daha zayıf çalışma belleği performansıyla bağlantılı olabileceğini savunmuştur(40). Cook ve ark. tarafından yapılan çalışmada, prematüre bebeklerde invaziv işlemlere daha fazla maruz kalmanın, dil performansıyla negatif ilişkili olduğu belirtilmiştir(41). Bu veriler, çalışmamızda gözlenen davranışsal ve bilişsel etkilerin biyolojik bulgularını destekler niteliktedir. Prematüre doğan bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ortamında yaşanan ağrıya bağlı stresin, okul çağındaki spontan beyin aktivitesinde değişikliklere yol açtığı ve görsel-algısal becerilerin gelişimi olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (39).

Çalışmamızda üç grubun özellikle girişim grubu sıçanları kontrol ve topikal analjezik grubundaki sıçanlara göre iler yaşam döneminde ağırlı uyaranlara daha geç ve daha zayıf tepki gösterdiği, ağrı toleransını artırıcı bir etki oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu durum, önceki ağırlı deneyimlerin ağrı algısını modüle eden nörofizyolojik mekanizmaların gelişimine katkı sağladığını ve yavrularda ağrıya karşı bir tür adaptif yanıt oluşabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak prematüre sıçan yavrularında tekrarlayan invaziv girişimlerin yarattığı ağrı ve stres olumsuz etkilerini azaltmak için girişim öncesi girişim bölgesine topikal analjezik kullanmak nörogelişimsel sorunları azaltmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak prematüre doğan bebeklerin yoğun bakım ünitelerinde kaldığı süre içinde günlük tekrarlayan invaziv girişimler öncesi topikal EMLA kremi kullanmak bebeklerin erken ve geç dönemde yaşacağı nörogelişimsel sorunların azalmasına faydalı olabileceği sunucuna ulaşılmıştır.

#### KAYNAKÇA

1. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(7):507-20. doi:10.1038/nrn1701
2. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pr Neurol.* 2009;5(5):35-50. doi:doi:%2010.1038/ncpneuro0984.
3. Coplan JD, Andrews MW, Rosenblum LA, Owens MJ, Friedman S, Gorman JM, vd. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc Natl Acad Sci.* 20 Şubat 1996;93(4):1619-23. doi:10.1073/pnas.93.4.1619
4. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* Haziran 2009;10(6):434-45. doi:10.1038/nrn2639
5. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 01 Ocak 2009;8(1):110-24. doi:10.1016/S1474-4422(08)70294-1 PubMed PMID: 19081519.
6. Kostović I, Judaš M, Radoš M, Hrbač P. Laminar Organization of the Human Fetal Cerebrum Revealed by Histochemical Markers and Magnetic Resonance Imaging. *Cereb Cortex.* 01 Mayıs 2002;12(5):536-44. doi:10.1093/cercor/12.5.536
7. Kostovic I, Judas M. Correlation between the sequential ingrowth of afferents and transient patterns of cortical lamination in preterm infants. *Anat Rec.* 2002;(267):1-6. doi:doi:%2010.1002/ar.10069.
8. McQuillen PS, Ferriero DM. Perinatal Subplate Neuron Injury: Implications for Cortical Development and Plasticity. *Brain Pathol.* 2005;15(3):250-60. doi:10.1111/j.1750-3639.2005.tb00528.x
9. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, vd. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* 2012;71(3):385-96. doi:10.1002/ana.22267 PubMed PMID: 22374882; PubMed Central PMCID: PMC3760843.
10. Zwicker JG, Grunau RE, Adams E, Chau V, Brant R, Poskitt KJ, vd. Score for neonatal acute physiology-II and neonatal pain predict corticospinal tract development in premature newborns. *Pediatr Neurol.* 2013;48(2):123-129.e1. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.10.016 PubMed PMID: 23337005; PubMed Central PMCID: PMC4489879.
11. Ranger M, Chau CMY, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, vd. Neonatal Pain-Related Stress Predicts Cortical Thickness at Age 7 Years in Children Born Very Preterm. *PLOS ONE.* 18 Ekim 2013;8(10):e76702. doi: 10.1371/journal.pone.0076702
12. Doesburg SM, Chau CM, Cheung TPL, Moiseev A, Ribary U, Herdman AT, vd. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain.* 2013;154(10):1946-52. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.009 PubMed PMID: 23711638; PubMed Central PMCID: PMC3778166.
13. McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Rev.* 01 Ocak 1990;15(1):41-70. doi:10.1016/0165-0173(90)90011-C
14. Qu Y, Vadivelu S, Choi L, Liu S, Lu A, Lewis B, vd. Neurons derived from embryonic stem (ES) cells resemble normal neurons in their vulnerability to excitotoxic death. *Exp Neurol.* 2003;184(1):326-36. doi: 10.1016/j.expneurol.2003.07.001 PubMed PMID: 14637103.

15. Talos DM, Follett PL, Folkert RD, Fishman RE, Trachtenberg FL, Volpe JJ, vd. Developmental regulation of AMPA receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury: Part II. Human cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol.* 01 Temmuz 2006;497(1):61-77. doi:10.1002/cne.20978 PubMed PMID: 16680761; PubMed Central PMCID: PMC2987718.
16. Deng W, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. Calcium-permeable AMPA/kainate receptors mediate toxicity and preconditioning by oxygen-glucose deprivation in oligodendrocyte precursors. *Proc Natl Acad Sci.* 27 Mayıs 2003;100(11):6801-6. doi:10.1073/pnas.1136624100
17. Walker SM. Long-term effects of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(4):101005. doi: 10.1016/j.siny.2019.04.005 PubMed PMID: 30987942.
18. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res.* 2014;75(5):584-7. doi:10.1038/pr.2014.16 PubMed PMID: 24500615; PubMed Central PMCID: PMC3992189.
19. Provenzi L, Giusti L, Fumagalli M, Tasca H, Ciceri F, Menozzi G, vd. Pain-related stress in the Neonatal Intensive Care Unit and salivary cortisol reactivity to socio-emotional stress in 3-month-old very preterm infants. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;72:161-5. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.07.010 PubMed PMID: 27428089.
20. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, vd. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* Mart 2012;71(3):385-96. doi:10.1002/ana.22267 PubMed PMID: 22374882; PubMed Central PMCID: PMC3760843.
21. Duerden EG, Grunau RE, Guo T, Foong J, Pearson A, Au-Young S, vd. Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2018;38(4):878-86. doi:10.1523/JNEUROSCI.0867-17.2017 PubMed PMID: 29255007; PubMed Central PMCID: PMC5783966.
22. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, Pineda R, Newnham C, Tjoeng TH, vd. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Ann Neurol.* 2011;70(4):541-9. doi:10.1002/ana.22545 PubMed PMID: 21976396; PubMed Central PMCID: PMC4627473.
23. Ranger M, Zwicker JG, Chau CMY, Park MTM, Chakravarthy MM, Poskitt K, vd. Neonatal Pain and Infection Relate to Smaller Cerebellum in Very Preterm Children at School Age. *J Pediatr.* 2015;167(2):292-298.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.04.055 PubMed PMID: 25987534.
24. Chau CMY, Ranger M, Sulistyoningrum D, Devlin AM, Oberlander TF, Grunau RE. Neonatal pain and COMT Val158Met genotype in relation to serotonin transporter (SLC6A4) promoter methylation in very preterm children at school age. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8:409. doi:10.3389/fnbeh.2014.00409 PubMed PMID: 25520635; PubMed Central PMCID: PMC4251438.
25. Provenzi L, Giorda R, Fumagalli M, Pozzoli U, Morandi F, Scotto di Minico G, vd. Pain exposure associates with telomere length erosion in very preterm infants. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 89:113-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.01.009 PubMed PMID: 29396320.
26. Provenzi L, Fumagalli M, Scotto di Minico G, Giorda R, Morandi F, Sirgiovanni I, vd. Pain-related increase in serotonin transporter gene methylation associates with emotional regulation in 4.5-year-old preterm-born children. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1166-74. doi:10.1111/apa.15077 PubMed PMID: 31670854.
27. Hall RW, Anand KJS. Pain Management in Newborns. *Clin Perinatol.* 2014;41(4):895-924. doi:10.1016/j.clp.2014.08.010 PubMed PMID: 25459780; PubMed Central PMCID: PMC4254489.
28. Garcia OC, Reichberg S, Brion LP, Schulman M. Topical anesthesia for line insertion in very low birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 1997;17(6):477-80. PubMed PMID: 9447537.
29. Kaur G, Gupta P, Kumar A. A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(11):1065-70. doi:10.1001/archpedi.157.11.1065 PubMed PMID: 14609894.

30. Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, Holstein A, Schollin J. Pain reduction at venipuncture in newborns: oral glucose compared with local anesthetic cream. *Pediatrics*. 2002;110(6):1053-7. doi:10.1542/peds.110.6.1053 PubMed PMID: 12456899.
31. Hui-Chen F, Hsiu-Lin C, Shun-Line C, Tai-Ling T, Li-Jung W, Hsing-I T, vd. The effect of EMLA cream on minimizing pain during venipuncture in premature infants. *J Trop Pediatr*. 2013;59(1):72-3. doi:10.1093/tropej/fms040 PubMed PMID: 22961215.
32. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, ., Stevens B., Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*. 1998;101(2):1-10. doi:10.1542/peds.101.2.e1.
33. Essink-Tebbes CM, Wuis EW, Liem KD, van Dongen RT., Hekster YA. Safety of lidocaine-prilocaine cream application four times a day in premature neonates: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 1999;158(5):421-33. doi:10.1007/s004310051106.
34. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med*. Haziran 2013;4(6):624-30. PubMed PMID: 23930179; PubMed Central PMCID: PMC3733029.
35. Gourrier E, Karoubi P, el Hanache A, Merbouche S, Mouchnino G, Dhabhi S, vd. [Use of EMLA cream in premature and full-term newborn infants. Study of efficacy and tolerance]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. Kasım 1995;2(11):1041-6. doi:10.1016/0929-693x(96)81278-4 PubMed PMID: 8547971.
36. Gouma E, Simos Y, Verginadis I, Lykoudis E, Evangelou A, ., Karkabounas S. A simple procedure for estimation of total body surface area and determination of a new value of Meeh's constant in rats. *Lab Anim*. 2012;46(1):40-5. doi:10.1258/la.2011.011021.
37. Hatfield LA, Murphy N, Karp K, Polomano RC. A Systematic Review of Behavioral and Environmental Interventions for Procedural Pain Management in Preterm Infants. *J Pediatr Nurs*. 2019;44:22-30. doi: 10.1016/j.pedn.2018.10.004 PubMed PMID: 30683278.
38. Shen Q, Leng H, Shi Y, Chen Y, Zheng X. A protocol to develop a standard guideline for neonatal pain management. *Transl Pediatr*. Haziran 2021;10(6):6. doi:10.21037/tp-21-111
39. Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, Fitzpatrick KPV, Poskitt KJ, Brant R, vd. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics*. Mart 2014;133(3):412-21. doi:10.1542/peds.2013-1863 PubMed PMID: 24534406; PubMed Central PMCID: PMC3934331.
40. Ranger, M., Zwicker, J. G., Chau, C. M.,. Neonatal pain and infection relate to smaller cerebellum in very preterm children at school age. *J Pediatr*. 2015;167(2):292-298.
41. Selvanathan T, Ufkes S, Guo T, Chau V, Branson HM, Ibrahim GM, vd. Pain Exposure and Brain Connectivity in Preterm Infants. *JAMA Netw Open*. 04 Mart 2024;7(3):e242551. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.2551 PubMed PMID: 38488791; PubMed Central PMCID: PMC10943417.

**YENİDOĞAN SIÇAN YAVRULARINDA TEKRARLANAN İNVAZİV GİRİŞİMİN  
FİZİKSEL, MOTOR VE BİLİNÇSEL FONKSİYONA ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**  
*INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF REPEATED INVASIVE PROCEDURES ON PHYSICAL,  
MOTOR, AND COGNITIVE FUNCTION IN NEONATAL RAT PUPPIES*

**Dr. Canberk YILMAZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
**ORCID: 0000-0002-0049-7614**

**Prof. Dr. Pembe KESKİNOĞLU**

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İzmir  
**ORCID: 0000-0002-3459-1828**

**Prof. Dr. Serap CİLAKEK MICİLİ**

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı  
**ORCID: 0000-0002-9830-0989**

**Prof. Dr. Osman YILMAZ**

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Laboratuvarı  
**ORCID: 0000-0001-7817-7576**

**Prof. Dr. Defne ENGÜR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
**ORCID: 0000-0003-0405-085X**

**ÖZET**

Prematüre doğan bebekler yaşama tutunmak için yeni doğan yoğun bakımı ünitelerinde son derece gerekli ve stresli bir bakım sürecine ihtiyaç duyarlar. Bu yoğun bakım sürecinde çok sayıda tekrarlayan invaziv girişim ve bunların yarattığı strese maruz kalmaktadırlar. Prematüre bebeklerin bu süreçte beyinleri hızla gelişirken maruz kaldıkları ağrı ve stresin beyinde önemli nörogelişimsel sorunlara neden olmaktadır. Bu çalışma prematüre bebeklerin yoğun bakım sürecini taklit eden prematüre sıçan yavrularında oluşturulan deneysel tekrarlayan invaziv girişim modelinde oluşan ağrı ve stresin yavrularının erken dönem fiziksel, motor gelişimi ve ileri dönem davranış ve öğrenme performansı üzerine olan etkilerini araştırılmayı amaçladık. Bu çalışmada toplam 16 adet yenidoğan Wistar Albino sıçan yavrusu kullanıldı. Deney grubu (n:8) doğumdan sonraki birinci günden başlayarak 10 gün (Post Natal-PN 1-10) arasında her gün bir saat ara ile 10 kez steril 24 G branül iğnesi ile boyun, ön bacak ve göğüs derisine tekrarlayan invaziv girişim yapıldı. Girişim yapılan ve yapılmayan sıçan yavrularının erken dönem fiziksel gelişimi, motor refleks gelişimi ve ileri yaşam döneminde davranış, öğrenme, denge, ağrı yanıtları ve beyin histopatolojisi incelendi. Çalışma bulgular; Kontrol grubu yavruları canlı vücut ağırlıkları artışları girişim yapılanlardan daha yüksek olduğu tespit edildi (p<0.05). Genç erişkin dönemde girişim yapılan yavruların girişim yapılmayanlara göre anksiyetesinin arttığı, dikkat, öğrenme bellek performanslarını olumsuz etkilenmiştir (p<0.05). Genç erişkin dönemde girişim yapılmayan yavruların yapılanlara göre sosyal iletişimleri daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). Girişim yapılan sıçanların girişim yapılmayanlara göre ağırlı uyaranlara daha geç yanıt verdiği, ağrı ve acıyı daha iyi tolere ettiği tespit edilmiştir (p<0.05). Genç erişkin dönemde beyin histopatolojik değerlendirmede girişim yapılan yavruların girişim yapılmayanlara göre hipokampus CA1, gyrus dentatus, parietal, prefrontal ve retroprential korteks bölgelerinde apoptotik hücre sayıları oldukça yüksek bulunmuştur (p<0.001). Sonuç olarak prematüre sıçanlarda tekrarlayan invaziv girişim yarattığı ağrı ile oluşan stres sıçanların fiziksel, davranış ve öğrenme performansını olumsuz etkilediği sonucuna ulaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre sıçan yavrusu, tekrarlayan İnvaziv girişim, ağrı, stres, anksiyete, fiziksel gelişim, davranış, öğrenme.

## ABSTRACT

Premature babies require a highly necessary and stressful care process in neonatal intensive care units to survive. During this intensive care process, they are exposed to numerous repeated invasive procedures and the stress they cause. While the brains of premature babies are rapidly developing during this period, the pain and stress they are exposed to cause significant neurodevelopmental problems in the brain. This study aimed to investigate the effects of pain and stress on early physical and motor development and later behavioral and learning performance of premature rat pups in an experimental model of repeated invasive procedures created in premature rat pups, mimicking the intensive care process of premature babies. A total of 16 newborn Wistar Albino rat pups were used in this study. The experimental group (n:8) underwent repeated invasive procedures on the neck, forelimb, and chest skin with a sterile 24 G cannula needle 10 times daily at one-hour intervals, starting from the first day after birth and continuing for 10 days (Post Natal-PN 1-10). The early physical development, motor reflex development, and later life stages of behavior, learning, balance, pain responses, and brain histopathology of both treated and untreated rat pups were examined. Results: Control group pups had higher live body weight gains than treated pups ( $p<0.05$ ). In young adulthood, treated pups showed increased anxiety and negatively impacted attention, learning, and memory performance compared to untreated pups ( $p<0.05$ ). Untreated pups showed higher social communication skills in young adulthood compared to treated pups ( $p<0.05$ ). Treated rats responded later to painful stimuli and tolerated pain and suffering better than untreated rats ( $p<0.05$ ). In young adult brain histopathological evaluation, treated pups showed significantly higher numbers of apoptotic cells in the hippocampus CA1, gyrus dentatus, parietal, prefrontal, and retrosplenial cortex regions compared to untreated pups ( $p<0.001$ ). In conclusion, it was determined that the pain and stress caused by repeated invasive procedures in premature rats negatively affected the rats' physical, behavioral, and learning performance.

**Keywords:** Premature rat pup, repetitive invasive procedure, pain, stress, anxiety, physical development, behavior, learning

## GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre bebeklerin ve özellikle 24-32 haftalık gebelik döneminde doğan bebekler hayatta tutunmak için yeni doğan yoğun bakım ünitesinde yoğun bir bakıma ihtiyaç duymaktadır. Yeni doğan yoğun bakım ünitesindeki hayat kurtarıcı bakım sürecinde prematüre bebekler kaldığı her gün tekrarlanan prosedürel ağrıya bağlı ağrı ve buna bağlı strese maruz kalırlar. Prematüre bebekler ağrıyı algılamak için gerekli nosiseptif devreye sahip olsalarda henüz bu sistemleri fonksiyonel olarak tam olgunlaşmamıştır(1,2).35 haftalık gebelikten önce doğan bebekler tekrarlanan girişimsel ağrıya karşı merkezi duyarlılık gösterirler(3-7).Yenidoğan ağrısına verilen yanıtlar gebelik haftasına, uyku-uyanıklık durumuna, invaziv girişimin şiddetine ve süresine bağlı olarak da değişir (8,9).Klinisyenler prematüre doğan bebeklerde ağrısını ayırt etme ve uygun şekilde yönetme konusunda zorlanmaktadır. Prematüre bebeklerin ağrısını azaltmak için farmakolojik tedaviler rutin ağrı yönetiminde ideal olmayıp (10) ve ilk seçenek olarak non-farmakolojik yöntemler önerilse de, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde invaziv işlemler genellikle desteksiz gerçekleştirilir (11).Tekrarlanan prosedürel ağrı, aşırı glutamat salınımı ve kalsiyum akışı nedeniyle subplate nöronlarının eksitotoksitesine ve apoptozuna yol açabilir (12-14). Subplate nöronlarının olgunlaşmamış olması onları özellikle reaktif oksijen, azot türleri ve mikroglia tarafından salgılanan sitokinlere karşı savunmasız hale getirir (15-20) . Prosedürel ağrı hem oksidatif stresi hem de inflamatuvar reaksiyonları tetikler ve miyelin üretimi durdurabilir (21,22).Neonatoloji bilimdeki ilerlemeler sayesinde prematüre doğan bebeklerin hayatta kalma oranları belirgin şekilde yükselmiş olsa da hayatta kalan bebeklerin dörtte birinden fazlası orta ila şiddetli nörogelişimsel problemler yaşamaktadır. Erken doğan bebeklerin ağrı uyarıcı ve engelleyici süreçler arasındaki dengesizlik, merkezi sinir sisteminde nosiseptif sinyalleşmenin artması sonucu belirli hücre popülasyonlarının eksitotoksitesiteye, oksidatif strese ve inflamasyona neden olmaktadır (23).Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaldıkları süre boyunca, prematüre bebekler günde ortalama on invaziv ve stresli işlem olmak üzere toplamda yaklaşık 200 ağrılı işlemde geçer. Başka bir araştırmada yenidoğan yoğun bakım ünitesine bebeklerin günde ortalama 7-17 defa ağrılı işleme maruz kaldığı bildirilmektedir (24,25).

Buna ek olarak, uzun vadeli kohort çalışmaları, tekrar eden ağrılı uyaranlara maruz kalan yenidoğanların okul çağında, normal yenidoğanlara kıyasla belirgin şekilde daha düşük zekâ, motor yetenek ve davranış kontrolüne sahip olduklarını göstermiştir (26). Prematüre dönemde daha fazla girişimsel ağrıya maruz kalan bebeklerin ileri yaşta daha düşük bilişsel ve motor fonksiyonlarla (kaygılı/depresif) davranışlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (27-29).

Yukarıdaki literatür bilgileri ışığında uzun süre tekrarlayan prosedürel ağrıya maruz kalmanın yenidoğan beyininde ciddi gelişimsel etkileri görülmektedir. Yenidoğan ağrısıyla ilişkili stres beyin gelişimi olumsuz nörogelişimsel etkileri sıklıkla yaşam boyu devam ediyor gibi görünmektedir. Bu çalışmanın amacı, prematüre yenidoğan sıçan modelinde tekrarlanan invaziv girişimle oluşan ağrının erken dönem fiziksel, motor refleks gelişimleri ve uzun dönemde ağrı toleransı yanıtları, motor koordinasyon, bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

## **MATERYAL ve METOD**

**Araştırmada Kullanılan Hayvan Özellikleri;** Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 09/2022 protokol nolu etik kurul onayı alındıktan sonra yapıldı. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisiplin Deneysel Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen üç farklı anneden doğan 16 adet yenidoğan Wistar Albino sıçan yavruları kullanıldı.

Bu çalışmada kontrol (girişim yapılmayan) grubu (n=8) yavrulara PN1-10 arasında her gün anneden 10 kez ayrıldı invaziv girişim uygulanmazken deney (girişim yapılan) grubu (n=8) yavrulara doğumdan sonra ( Post Natal-PN) PN1-10 arasında her gün anneden 10 kez bir saat aralıklarla üç farklı vücut bölge derisine 24 G iğne invaziv girişim uygulandı. Sıçan yavrularında tekrarlayan invaziv girişim işlemi, yenidoğan sıçan yavrularına doğumdan bir gün sonra başlayarak her gün bir saat aralıklar ile 1-2 dakika anne sıcaklığını taklit bir bez üzerine alınarak steril 24G branül iğnesi ile boyun, ön bacak ve göğüs derisi batırılarak girişim uygulandı. Yenidoğan sıçan yavrularına tüm uygulamalar her gün 08.00-17.00 arasında bir saat aralıklarla yapıldı. Deney prosedürü bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ortalama kalış süreleri göz önüne alınarak tasarlandı (31,32). Her sıçan yavrusuna bir seansta boyun, ön bacak ve göğüs yan duvarı olmak üzere üç farklı bölgeye birer girişim yapılarak bir seansta 3 girişim yapıldı. Her gün bir saat aralıklarla 10 defa tekrar edildiği için bir sıçan yavrusuna günde toplam 30 girişim yapıldı. Girişimler 10 gün devam ettiği için bir sıçan yavrusuna toplamda 300 girişim yapılmış oldu. Sıçan yavrularının bir günü 19 insan günü olarak kabul edildiği için 10 günlük girişim günü yaklaşık 5-6 aylık prematüre bebeğin yoğun bakımda kalış süresi taklit edilmiş olduğu varsayıldı. Girişimlerde 24 G branül iğnesi deri altına ulaşacak şekilde yapıldı. Uygulamalar sırasında yavrulara eldiven ve temiz bir bez ile dokunuldu. Girişim sırasında yavruların cildinin kanatılmamasına dikkat edildi.

Sıçan yavruları normal doğumlarında 4-5 gr olarak doğar ve doğumdan sonraki ilk 10 gün prematüre dönem olarak kabul edilir. Sıçanlar yavrularının doğumdan sonraki 1-21 günleri arasında emzirme dönemi, doğumdan sonraki 32-48 arası cinsel olgunluk dönemi, doğumdan sonraki 49-70 arası adolesan dönemi, 100'den sonra yetişkinlik dönemi olarak kabul edilir (30). Bu çalışmanın model hayvanı sıçan yavrusu tercih edilmesi nedeni sıçan yavruları doğumdan sonraki ilk 10 gün prematüre olması, prematüre doğan bebekleri taklit edeceği düşünülerek sıçan yavrusu tercih edilmiştir. Çalışmamızda sıçanların doğumdan sonraki 30-60 günü insanların ilköğretim okul çağını taklit etmesi açısından davranış ve öğrenme bellek testleri bu dönemde yapılmıştır.

Prematüre sıçan yavrularında tekrarlayan invaziv girişim uygulamasının erken dönem etkilerinin değerlendirilmesi için sıçan yavrularının canlı ağırlık artışı takibi, sıçan yavruların tüylenme, gözlerin açılması, kesici dişlerin fiziksel gelişimi takibi, sıçan yavruların motor refleks gelişimlerinin takibi (emekleme, ön ve arka pençe kavrama, ön ve arka bacak süspansiyon, uçurumdan kaçınma, negatif geotaksi, işitsel irkilme, hızlandırılmış doğrulma, kavrama mukavemeti gibi motor refleks testleri yapılarak takip edildi. Prematüre sıçan yavrularında tekrarlayan invaziv girişim uygulamasının ileri yaşam dönem etkilerinin değerlendirilmesi için öğrenme, bellek ve davranış değerlendirilmesi için sıçanların PN32-33 arasında açık alan testi ile anksiyetesini, PN35-38 arasında Y labirent testi ile dikkat ve kısa dönem belleğini, PN43-44 arasında sosyal iletişim testi sosyal iletişimini girişim yapılan ve yapılmayan iki grup karşılaştırılmıştır.

İleri yaşam döneminde ağırlı uyarılara yanıtın değerlendirilmesi için sıcak su kuyruk daldırma testi (PN47-49) ve formalin testi (PN53) günlük olduklarında tekrarlayan ağırlı invaziv girişim uygulamasının ağırlı uyarana yanıtlarını değerlendirildi. Denge ve motor koordinasyon Değerlendirilmesi için (PN50-52) günlük olduklarında tekrarlayan ağırlı invaziv girişimin oluşturduğu ağrı ve stresin denge ve motor koordinasyon üzerine etkisini değerlendirmek için yapılmıştır. Beyin histopatolojik değerlendirme için sıçanlar (PN54) günlük olduklarında tekrarlayan ağırlı invaziv girişim uygulamasından yaklaşık sekiz hafta sonra sıçanlar yüksek doz ketamin+ksilazin verilerek sakrifiye edildi beyin çıkartıldı ve beyinde hipokampus CA1, gyrus dentatus, parietal korteks ve prefrontal korteks histopatolojik olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Yöntem; Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 bilgisayar paket programında yapıldı. Değerlendirmede ortalama ve standart sapmalar belirlendi. Gruplar arası farklılık Kruskal Wallis testi ile gruplar arasındaki farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. T-testi, iki grubun ortalamaları veya bir örneklem ortalaması ile bilinen bir değer arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için kullanıldı. Normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk test ile analiz edildi. Altı değişken için oluşturulan modellerin tümü parametrik varsayımı sağladı. Modellerde grup için p değeri anlamlılıkları kontrol edildi. Analizde SPSS 24. 0 programı kullanıldı ve  $p < 0,05$  istatistik anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Deney ve kontrol grubundaki yavruların canlı ağırlık artışları karşılaştırıldığında PN4-18 arasında kontrol grubu yavrularının canlı ağırlık artışları daha yüksek olarak ölçüldü ve iki grubun arasında canlı ağırlık ortalamaları karşılaştırıldığında PN8'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0,05$ ). Deney ve kontrol grubundaki yavruların kulak kepeçesinin ayrılması zamanı, ayak parmaklarının ayrılması, alt ve üst kesicilerin çıkma zamanı, tüylenme ve gözlerin açılma zamanı gibi fiziksel gelişim özellikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tekrarlayan girişim yapılan yavruların birbirlerine ve girişim yapılmayan öz kardeşlerine karşı kafes içinde daha hareketli, daha saldırgan, kavgacı ve üstün olma çabaları izlenmiştir. Kafes içinde öz kardeşleriyle uzun süreli kavgalara girdikleri ve kardeşler arası rekabetçi davranışların girişim yapılan gruptaki yavrularda daha belirgin olduğu dikkati çekti. Tekrarlayan girişim yapılan sıçan yavrularının deneyin ikinci ve üçüncü gününden sora el ile temas edildiğinde anormal sesler çıkarmasını vokalizasyon olarak tanımlandı. Özellikle girişim ve motor testler için annelerinden ayrıldıktan sonra anormal şiddetli sesler, elden kurtulmak için verdikleri tepkiler ve girişim yapılan bölgeyi koruma çabalarının her geçen gün daha belirgin olduğu gözlemlendi. Tekrarlayan girişimin sıçan yavrularında motor refleks gelişimi üzerine olan etkileri değerlendirmek için yapılmıştır. Girişim yapılan ve girişim yapılmayan sıçan yavrularının emekleme zamanı, doğrulma zamanı, uçuşundan kaçınma, ön ayak pençe kavrama, arka ayak pençe kavrama, ön bacak süspansiyon, arka bacak süspansiyon, yürüme zamanı, kavrama mukavemeti testi, arka ayak patisi yerleşimi, işitsel irkilme testi, negatif geotaksi testi, göz açma zamanı ve hızlandırılmış doğrulma motor refleks testleri üzerinde bir etkisi olmamış ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Öğrenme, bellek ve davranış değerlendirilmesinde deney ve kontrol grubundaki sıçanlara tekrarlayan girişimlerin, sıçanların anksiyetesi ve lokomotor aktivitesi üzerine etkisini değerlendirmek için açık alan testi uygulandı. Açık alan testi sonuçlarına göre, kontrol grubu sıçanlarının merkeze girme sıklığı ve merkezde bulunma süresi, deney grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir. Merkezde bulunma süreleri iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Deney grubu sıçanların ise açık alan platformunun periferel bölgelerinde bulunmayı daha fazla tercih ettikleri görüldü. Bu sonuca göre prematüre dönemde tekrarlayan invaziv girişimlerin sıçan yavrularında korku ve anksiyeteyi artırmış olabileceğini düşündürmektedir. Deney ve kontrol grubundaki sıçanlar PN43-44 günlük olduğunda, tekrarlayan invaziv girişimlerin sosyal iletişim üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla sosyal etkileşim testi uygulandı. Sosyallik ve sosyal tercih değişkenlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında, kontrol grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ve kontrol grubunun sosyallik skorları daha yüksek saptandı ( $p < 0,05$ ). Tekrarlayan girişimin öğrenme ve bellek performansına etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Girişim yapılmayan sıçanlar, girişim yapılanlara göre Y labirent kollarından yeni açılan kola giriş sayıları ve yeni kolda geçirilen süre açısından daha iyi performans göstermiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Tekrarlayan invaziv girişim sıçanların eski ve yeni kolu ayırt etme dikkat, öğrenme ve kısa bellek üzerinde olumsuz etkisinin olduğu söylenilebilir.

Prematüre sıçan yavrularında tekrarlayan girişimlerin ağırlı uyaranlara yanıtlar üzerine etkisine bakılması için formalin testi yapılmıştır. Tekrarlayan girişim yapılan sıçanların, girişim yapılmayanlara göre göre formalin enjeksiyonundan sonra arka ayaklarını daha az çektikleri ve yaladıkları belirlendi. Formalin testinde arka ayak çekme sayıları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,05$ ). Bu bulgular, deney grubundaki sıçanların formalin enjeksiyonuna bağlı ağrıyı kontrol grubuna kıyasla daha iyi tolere ettiklerini düşündürmektedir. Tekrarlayan girişim uygulamasının sıçanların ağırlı uyaranlara yanıtları karşılaştırmak için sıcak su kuyruk daldırma testi yapıldı. Tekrarlayan girişim yapılan sıçanların girişim yapılmayanlara göre kuyruğunu sıcak sudan çekme süresinin uzadığı belirlenmiştir. İki grup arasında kuyruk daldırma testi süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Prematüre sıçanlarda tekrarlayan invaziv girişim oluşturduğu ağrı ve stresin ileri yaşam döneminde motor koordinasyon ve denge üzerinde etkisini değerlendirildiğinde kontrol grubundaki sıçanların deney grubuna göre denge çitasını daha kısa sürede geçtiği tespit edilmiştir. İki grup arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Deney grubundaki sıçanların denge çitası üzerinden daha sık düştüğü gözlenmiştir.

İnvaziv girişimin beyindeki öğrenme, bellek, davranış ve ağrıyla ilgili olabileceği düşünülen farklı bölgelerin histopatolojik değerlendirilmesi yapılmıştır. Sıçan yavrularının tekrarlayan invaziv girişim etkisi hipokampus CA 1, gyrus dentatus, parietal korteks ve prefrontal korteks apoptoz hücre sayıları üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Tekrarlayan girişim yapılan sıçanların ve kontrol grubu girişim yapılmayanlara göre hipokampus CA 1, gyrus dentatus, parietal korteks ve prefrontal korteks apoptoz hücre sayıları daha yüksek bulunmuş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p>0.001$ ).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Prematüre sıçan yavrularına tekrarlayan invaziv girişimlerin oluşturduğu ağrı stresi yavruların canlı ağırlık artışları olumsuz etkilemiş ve girişim yapılmayanlara göre daha düşük canlı ağırlık artışı ölçülmüştür. Bu fark özellikle PN8'de istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ( $p<0,05$ ). Anand ve ark. benzer tasarımlı çalışmada da invaziv girişim yapılan sıçan yavrularının canlı ağırlık artışının yavaşladığı bildirilmiş olup bulgularımızla paralellik göstermektedir(33). Girişim yapılan prematüre sıçan yavruları gözleri kapalı olmasına rağmen iğne batırma ağrılısını girişimlerin 2-3 gününde itibaren deneyimlediği, bu iğne batırma ağrılısını hafızasına kaydederek yavruların ele alınır alınmaz elimizden kurtulmak için çaba gösterdiği, vokalizasyon-anormal sesler çıkardığı gözlenmiştir. Prematüre sıçan yavrularına uygulanan tekrarlayan invaziv girişimler hem anne-yavru etkileşimine hem de öz kardeşler arasında ciddi davranış değişimine neden olmuştur. Girişim yapılan yavrular, girişim yapılmayanlara göre daha kavgacı, saldırgan davranışlar sergilediği gözlenmiştir. Aynı annenin yavruları arasında, girişime maruz kalan yavruların annelerini ve öz kardeşlerini rahatsız ettikleri izlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında prematüre doğan bebeklerin yoğun bakım ünitesinde yoğun ağrı ve stres maruziyetinin ileri yaşam dönemlerinde davranışsal düzensizliklere yol açabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda, sıçan yavrularına doğumdan sonraki ilk on gün boyunca uygulanan tekrarlayan invaziv girişimler motor refleks gelişim testleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda prematüre dönemde tekrarlayan invaziv girişimlerin oluşturduğu ağrı ve stres ileri yaşam döneminde korku ve anksiyete düzeylerini artırdığını, dikkat, öğrenme, bellek performansı ve motor-denge koordinasyonunu olumsuz etkilediğini göstermiştir. Bu sonuçlar ışığında, erken doğan bebeklerin yoğun bakım ünitelerinde maruz kaldığı girişimsel ağrı ve stres nörogelişimsel sorunlara neden olduğu ve bunun sonucu ileri yaşam dönemlerinde nörodavranışsal gelişim üzerindeki kalıcı etkilerini olabileceği hipotezini desteklemektedir. Vinall ve ark., yenidoğan döneminde tekrarlayan veya kalıcı ağrıya maruz kalmanın beyinde nöronal apoptozu artırdığını ve yetişkinlikte anksiyete benzeri davranışlara yol açtığını bildirmiştir. Prematüre doğan bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ortamında yaşanan ağrıya bağlı stresin, okul çağındaki spontan beyin aktivitesinde değişikliklere yol açtığı ve görsel-algısal becerilerin gelişimi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (33).

Benzer şekilde, Ranger ve ark. prematüre bebeklerde serebellumun erken yaşamda ağırlı uyaranlara karşı oldukça hassas olduğunu; yenidoğan dönemdeki ağırlı işlemlere maruziyetin yedi yaşındaki çocuklarda daha küçük serebellar vermiş hacmiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu yapısal küçülmenin daha zayıf çalışma belleği performansı ile bağlantılı olabileceğini savunmuştur (34). Cook ve ark. tarafından yapılan çalışmada, prematüre bebeklerde invaziv işlemlere daha fazla maruz kalmanın, dil performansı ile negatif ilişkili olduğu belirtilmiştir (35).

Grunau ve ark., erken yaşta daha fazla prosedürel ağrıya maruz kalan yenidoğanların, 32 haftalık yaşta strese karşı daha düşük kortizol tepkileri gösterdiğini bildirmiştir. Bu uzun vadeli değişikliklerin, glukokortikoid reseptörlerinden zengin olan hipokampus ve prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinin erken yaşam stresine karşı yüksek duyarlılığından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (36).

Prematüre sıçan yavrularında tekrarlayan invaziv girişimin yarattığı ağrı ve stres beynin farklı bölgelerinde apoptotik hücre sayılarında artışına neden olmuş ve bunun sonucunda ileri yaşam dönemlerinde kalıcı öğrenme ve bellek sorunlarının yanında kalıcı davranış bozukluğuna neden olduğunu söylemek mümkündür. Benzer şekilde Anand ve ark. yenidoğan sıçan modelinde, tekrarlayan ağrının nöronların apoptozunu artırdığını göstermiştir (37). Ranger ve ark. ise erken dönemde tekrarlayan ağrı maruziyetinin beyin gelişimi üzerindeki etkilerinin okul çağına kadar sürdüğünü; prematüre doğan çocuklarda daha fazla ağırlı işleme maruz kalmanın yedi yaşında frontal ve parietal loblarda kortikal kalınlıkta azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (63). Bu literatür verileri hem inflamatuvar ağrının hem de tekrarlayan enjeksiyonların yenidoğan sıçan beyninde apoptozu artırdığını gösteren deneysel çalışmalarla da uyumludur.

## SONUÇLAR

Prematüre sıçan yavrularında tekrarlayan invaziv girişimlerin oluşturduğu ağrı ve stresin yavruların yaşamlarının erken döneminde canlı ağırlık artışını olumsuz etkilediği, kafes içinde belirgin aksiyete artışı, hiperaktif, daha saldırgan ve kavgacı davranışlar sergilediği tespit edilmiştir. Prematüre dönemde gözleri kapalı olmasına rağmen invaziv girişim ağrı ve acısını uyaranları tanıyıp hafızaya işleyebildiğini ve buna karşı tepkiler göstermesi olarak yorumlanmıştır. Prematüre dönemde sıçan yavrularına tekrarlayan invaziv girişimlerin yarattığı ağrı ve stres daha ileri yaşam döneminde korku ve anksiyete davranışlarını artırdığı, sosyal iletişimi bozduğu, öğrenme ve bellek performanslarını olumsuz etkilemiştir. Ayrıca ağırlı uyaranlara yanıtları azalttığı ve denge ve koordinasyonları bozulduğu tespit edilmiştir. Bütün bu sonuçlarla ilgili olarak prematüre dönemde tekrarlayan invaziv girişimler beyinde hipokampus CA1, gyrus dentatus, parietal korteks ve prefrontal kortekste apoptotik hücre sayılarının artması ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, prematüre sıçanlarda tekrarlayan invaziv girişim oluşturduğu ağrı ve stres maruziyeti sıçanların erken ve ileri yaşam dönemlerinde öğrenme, bellek ve davranışsal uzun vadeli olumsuz değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulgular ile insan yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde günlük olarak uygulanan çok sayıda invaziv girişimin, çocukların ilerleyen yaşam dönemlerinde fiziksel, davranışsal, bilişsel, öğrenme ve bellek süreçleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu olumsuz etkilerin en aza indirilmesi için invaziv girişim sayısının mümkün olduğunca azaltılması, invaziv girişimler öncesinde etkin ve güvenli ağrı kontrolünün sağlanması ve ağrıya bağlı ortaya çıkabilecek kısa ve uzun vadeli sonuçlar konusunda farkındalığın artırılması büyük önem taşımaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(7):507-20. doi:10.1038/nrn1701
2. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pr Neurol.* 2009;(5):35-50. doi:doi:%2010.1038/ncpneuro0984.
3. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain.* 1994;(56):95-101. doi:doi:%2010.1016/0304-3959(94)90154-6.

4. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *PAIN*. Ekim 1989;39(1):31. doi:10.1016/0304-3959(89)90172-3
5. Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, Fitzgerald C, Lee SK. Demographic and Therapeutic Determinants of Pain Reactivity in Very Low Birth Weight Neonates at 32 Weeks' Postconceptional Age. *Pediatrics*. 01 Ocak 2001;107(1):105-12. doi:10.1542/peds.107.1.105
6. Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF. Prior pain induces heightened motor responses during clustered care in preterm infants in the NICU. *Early Hum Dev*. 01 Mart 2005;81(3):293-302. doi:10.1016/j.earlhumdev.2004.08.002
7. Holsti L, Grunau RE, Whitfield MF, Oberlander TF, Lindh V. Behavioral Responses to Pain Are Heightened After Clustered Care in Preterm Infants Born Between 30 and 32 Weeks Gestational Age. *Clin J Pain*. Aralık 2006;22(9):757. doi:10.1097/01.ajp.0000210921.10912.47
8. Ranger M, Johnston CC, Anand KJS. Current Controversies Regarding Pain Assessment in Neonates. *Semin Perinatol*. 01 Ekim 2007;Pain31(5):283-8. doi:10.1053/j.semperi.2007.07.003
9. van Dijk M, Tibboel D. Update on pain assessment in sick neonates and infants. *Pediatr Clin North Am*. 2012;(59):1167-81. doi:doi:%2010.1016/j.pcl.2012.07.012.
10. Carbajal R, Lenclen R, Jugie M, Paupe A, Barton BA, Anand KJS. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics*. Haziran 2005;115(6):1494-500. doi:10.1542/peds.2004-1425 PubMed PMID: 15930209.
11. Johnston C, Barrington KJ, Taddio A, Carbajal R, Filion F. Pain in Canadian NICUs: have we improved over the past 12 years? *Clin J Pain*. 2011;27(3):225-32. doi:10.1097/AJP.0b013e3181fe14cf PubMed PMID: 21178602.
12. Qu Y, Vadivelu S, Choi L, Liu S, Lu A, Lewis B, vd. Neurons derived from embryonic stem (ES) cells resemble normal neurons in their vulnerability to excitotoxic death. *Exp Neurol*. Kasım 2003;184(1):326-36. doi:10.1016/j.expneurol.2003.07.001 PubMed PMID: 14637103.
13. McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Brain Res Rev*. 1990;(15):41-70. doi:doi:%2010.1016/0165-0173(90)90011-c.
14. Talos DM, Follett PL, Folkerth RD, Fishman RE, Trachtenberg FL, Volpe JJ, vd. Developmental regulation of AMPA receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury: Part II. Human cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol*. 01 Temmuz 2006;497(1):61-77. doi:10.1002/cne.20978 PubMed PMID: 16680761; PubMed Central PMCID: PMC2987718.
15. Deng W, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. Calcium-permeable AMPA/kainate receptors mediate toxicity and preconditioning by oxygen-glucose deprivation in oligodendrocyte precursors. *Proc Natl Acad Sci*. 27 Mayıs 2003;100(11):6801-6. doi:10.1073/pnas.1136624100
16. Back SA, Gan X, Li Y, Rosenberg PA, Volpe JJ. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15 Ağustos 1998;18(16):6241-53. PubMed PMID: 9698317; PubMed Central PMCID: PMC6793198.
17. Back SA, Luo NL, Mallinson RA, et al. Selective vulnerability of preterm white matter to oxidative damage defined by F2-isoprostanes. *Ann Neurol*. 2005;(58):108-20. doi:doi:%2010.1002/ana.20530.
18. Haynes RL, Folkerth RD, Keefe RJ, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;(62):441-50. doi:doi:%2010.1093/jnen/62.5.441
19. Buntinx M, Moreels M, Vandenabeele F, Lambrechts I, Raus J, Steels P, vd. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  on apoptosis. *J Neurosci Res*. 2004;76(6):834-45. doi:10.1002/jnr.20118
20. Pang Y, Cai Z, Rhodes PG. Effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  on developing optic nerve oligodendrocytes in culture. *J Neurosci Res*. 2005;80(2):226-34. doi:10.1002/jnr.20450
21. Slater L, Asmerom Y, Boskovic DS, et al. Procedural pain and oxidative stress in premature neonates. *J Pain*. 2012;(13):590-7. doi:doi:%2010.1016/j.jpain.2012.03.010.

22. Hansson E. Could chronic pain and spread of pain sensation be induced and maintained by glial activation? *Acta Physiol.* 2006;(187):321-7. doi:doi:%2010.1111/j.1748-1716.2006.01568.x.
23. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res.* 2014;75(5):5584-91. doi:doi:%2010.1038/pr.2014.16.
24. Carbajal et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units,. *JAMA J Am Med Assoc.* 2008;300(1):60-70. doi:10.1001/jama.300.1.60
25. M.D. Cruz, A.M. Fernandes, C.R. Oliveira; Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *Eur J Pain.* 2016;20(4):489-98. doi:10.1002/ejp.757
26. Burnett AC, Cheong JLY, Doyle LW. Biological and Social Influences on the Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants. *Clin Perinatol.* Eylül 2018;45(3):485-500. doi:10.1016/j.clp.2018.05.005 PubMed PMID: 30144851.
27. Ranger M, Chau CMY, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, vd. Neonatal Pain-Related Stress Predicts Cortical Thickness at Age 7 Years in Children Born Very Preterm. *PLOS ONE.* 18 Ekim 2013;8(10):e76702. doi:10.1371/journal.pone.0076702
28. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A, vd. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain.* 01 Mayıs 2009;143(1):138-46. doi:10.1016/j.pain.2009.02.014
29. Vinall J, Miller SP, Synnes AR, Grunau RE. Parent behaviors moderate the relationship between neonatal pain and internalizing behaviors at 18 months corrected age in children born very prematurely. *PAIN®.* 01 Eylül 2013;154(9):1831-9. doi:10.1016/j.pain.2013.05.050
30. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med.* Haziran 2013;4(6):624-30. PubMed PMID: 23930179; PubMed Central PMCID: PMC3733029.
31. Hatfield LA, Murphy N, Karp K, Polomano RC. A Systematic Review of Behavioral and Environmental Interventions for Procedural Pain Management in Preterm Infants. *J Pediatr Nurs.* 2019;44:22-30. doi:10.1016/j.pedn.2018.10.004 PubMed PMID: 30683278.
32. Shen Q, Leng H, Shi Y, Chen Y, Zheng X. A protocol to develop a standard guideline for neonatal pain management. *Transl Pediatr.* Haziran 2021;10(6):6. doi:10.21037/tp-21-111
33. Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, Fitzpatrick KP, Poskitt KJ, Brant R, vd. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics.* Mart 2014;133(3):412-21. doi:10.1542/peds.2013-1863 PubMed PMID: 24534406; PubMed Central PMCID: PMC3934331.
34. Ranger M, Zwicker JG, Chau CMY, Park MTM, Chakravarthy MM, Poskitt K, vd. Neonatal Pain and Infection Relate to Smaller Cerebellum in Very Preterm Children at School Age. *J Pediatr.* Ağustos 2015;167(2):292-298.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.055 PubMed PMID: 25987534.
35. Cook KM, De Asis-Cruz J, Kim JH, Basu SK, Andescavage N, Murnick J, vd. Experience of early-life pain in premature infants is associated with atypical cerebellar development and later neurodevelopmental deficits. *BMC Med.* 14 Kasım 2023;21(1):435. doi:10.1186/s12916-023-03141-w PubMed PMID: 37957651; PubMed Central PMCID: PMC10644599.
36. Grunau RE, Haley DW, Whitfield MF, Weinberg J, Yu W, Thiessen P. Altered Basal Cortisol Levels at 3, 6, 8 and 18 Months in Infants Born at Extremely Low Gestational Age. *J Pediatr.* 01 Şubat 2007;150(2):151-6. doi:10.1016/j.jpeds.2006.10.053
37. Anand KJS, Garg S, Rovnaghi CR, Narsinghani U, Bhutta AT, Hall RW. Ketamine Reduces the Cell Death Following Inflammatory Pain in Newborn Rat Brain. *Pediatr Res.* Eylül 2007;62(3):283-90. doi:10.1203/PDR.0b013e3180986d2f

## CORRECT DIAGNOSIS RATES OF ALLERGIC RHINITIS AND SEASONAL ALLERGIC RHINITIS BY PRIMARY AND SECONDARY CARE PHYSICIANS

**Bahar ARSLAN**

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Allerji İmmünoloji Kliniği

**ORCID ID:** 0000-0002-2786-8489

### ÖZET

Alerjik rinit (AR), burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırma gibi semptomlarla karakterize edilir. AR'ye neden olan aeroalerjenler arasında dış mekan polenleri (örneğin ağaç, çimen, yabancı otlar) ve iç mekan aeroalerjenleri (örneğin ev tozu akarları, hayvanlar) yer alabilir. Mevsimsel alerjik rinitte (SAR) ise kişiler genellikle polen maruziyetine bağlı olarak yılın belirli zamanlarında semptomlar geliştirebilirler. Bu çalışma, AR ve SAR tanısıyla başvuran hastalarda tanı doğruluğunu ve iki grup arasındaki fenotipik farklılıkları değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Allerji-immünoloji kliniğine AR (n=105) ve SAR (n=100) tanısıyla başvuran 205 hastanın tıbbi kayıtları değerlendirilmiştir. Bunların %77,1'i (n=158) kadındır. Hastaların ortalama yaşı 37,50±12,57'dir. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Eozinofil düzeyleri SAR grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.001). SAR tanısıyla sevk edilen hastaların %72'sinde (n=72) tanı doğrulaması için kullanılan deri prick testlerinde pozitif sonuç elde edilirken, AR tanısıyla sevk edilenlerin %51'inde (n=53) pozitif sonuç elde edildi. SAR tanısı konulan bireylerin %43'ünde (n=43) polen testi pozitif çıktı. AR veya SAR tanısı konulan hastaların %9'unda alerjik olmayan eozinofilik rinit, %6'sında ise nazal polip tanısı konuldu. SAR tanısı konulan hastalarda astım oranı AR tanısı konulanlara göre daha yüksekti (%53'e karşı %32). Montelukast-antihistamin kombinasyonları SAR tanısı konulan hastalarda daha sık tercih edilmektedir (sırasıyla n=82 ve n=34).

Özetle, AR ve SAR tanıları ile sevk edilen hastaların yaklaşık yarısının tanısı deri prick testi ile doğrulanamadı. Ayrıca hekimlerin montelukast antihistaminlerle birlikte aşırı ve endikasyona uygun olmayan şekilde reçete edildiği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** alerjik rinit, aeroallerjen, polen, nazal polip

### ABSTRACT

Allergic rhinitis (AR) is characterised with symptoms such as nasal discharge, congestion, itching, and sneezing. Aeroallergen causing AR can include outdoor pollens (e.g. tree, grass, weeds), and indoor aeroallergens (e.g., house dust mites, animals). In seasonal allergic rhinitis (SAR) people may develop symptoms only during specific times of the year, often as a result of pollen exposure. This study aimed to evaluate the accuracy rate of diagnoses in patients referred with AR and SAR, and the phenotypic differences between the two groups.

The medical records of 205 patients who were referred to allergy-immunology clinic as AR(n=105) and SAR (n=100) were evaluated. Of these, 77.1% (n=158) were female. The mean age of the patients was 37.50±12.57. No significant differences were observed between the two groups in terms of age and gender. Eosinophil levels were significantly higher in the SAR group (p=0.001). Among patients referred with SAR, 72% (n=72) had positive results in prick tests used to confirm the diagnosis, whereas 51% (n=53) of those referred with AR showed positive results. Among individuals with SAR, 43% (n=43) tested positive for pollen. Of the patients referred as AR or SAR, 9% were diagnosed with non-allergic eosinophilic rhinitis and 6% had nasal polyps. Patients referred as SAR had a higher rate of asthma compared to those with AR (53% vs 32%). Montelukast-antihistamines combinations are more frequently preferred in patients with SAR. (n=82 %82, respectively n=34 %32)

In summary, about half of the patients referred as AR and SAR could not have their diagnosis confirmed by the prick test. There is also evidence that physicians have overused and inappropriately prescribed montelukast combined with antihistamines.

**Keywords:** allergic rhinitis, aeroallergens, pollen, nasal polyps

**Table 1:** Demographic and allergic data of patients.

	<b>All patients (n=205)</b>	<b>Allergic rhinitis (n=105)</b>	<b>Seasonal allergic rhinitis (n=100)</b>	<b>p value</b>
<b>Age (year)</b>	37.50±12.57	37.14±12.40	37.87±12.80	0.680**
<b>Gender (M/F), (%)</b>	47(23)/158(77)	26(25)/79(75)	21(21)/79(79)	0.318*
<b>Asthma n(%)</b>	118(58)/85(41)	71(68)/32(31)	47(47)/53(53)	0.003****
<b>Nasal Polyposis (absent/present) n(%)</b>	193(94)/12(6)	100(95)/5(5)	93(93)/7(7)	0.350*
<b>Prick test (absent/present) n(%)</b>	79(39)/125(61)	51(49)/53(51)	28(28)/72(72)	0.005****
<b>Nonallergic eosinophilic rhinitis (absent/present) n(%)</b>	187(91)/18(9)	97(92)/8(8)	90(90)/10(10)	0.361*
<b>Eosinophil levels</b>	280.18±270.42	199.90±158.95	361.30±330.20	0.001***
<b>Allergen (absent/present) n(%)</b>				0.005****
Cat		6(6)	9(9)	
Dog		0(0)	1(1)	
Mite		16(15)	16(16)	
Pollen		17(16)	12(12)	
Cat and dog		0(0)	1(1)	
Cat and mite		1(1)	3(3)	
Cat and pollen		2(2)	11(11)	
Pollen and mite		6(6)	13(13)	
Polen and aspergillus		1(1)	0(0)	
Cat, dog and pollen		2(2)	0(0)	
Cat, mite and pollen		2(2)	7(7)	
<b>Treatment</b>				0.001****
Absent		7(7)	0(0)	
Antihistamine (AH)		19(18)	9(9)	
Montelukast (Mon)		1(1)	0(0)	
Nasal steroid (NS)		2(2)	0(0)	
AH-NS		39(37)	9(9)	
AH-Mon		7(7)	23(23)	
AH- immunotherapy		1(1)	0(0)	
AH-Mon-NS		23(22)	59(59)	
AH-Mon-NS- immunotherapy		4(4)	0(0)	

\*: Fisher's Exact Test, \*\*:t test,\*\*\*:Mann-Whitney U test, \*\*\*\*:Pearson chi-square test

**ÜST SERVİKAL BÖLGE EKLEM MORFOMETRİSİ VE DENS AXIS ANATOMİSİNİN  
RADYOLOJİK İNCELEMESİ**  
*RADIOLOGICAL EXAMINATION OF UPPER CERVICAL REGION JOINT MORPHOMETRY AND  
DENS AXIS ANATOMY*

**Öğr. Gör. Dr. Eda GÖRGÜN**  
Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı  
**ORCID: 0000-0002-8460-9395**

**Dr. Öğr. Üyesi Özge Irmak DOĞANCI**  
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı  
**ORCID: 0000-0001-8759-5606**

**Arş. Gör. Dr. Buket Şura YARDIMCI**  
Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı  
**ORCID: 0000-0003-0184-3774**

**Dr. Öğr. Üyesi Nazlı ATEŞ**  
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı  
**ORCID: 0000-0001-8984-4290**

**ÖZET**

Bu çalışmada, üst servikal bölge (C1–C2) eklemlerinin morfolometrik özelliklerinin ve dens axis'in anatomik yapısının bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerinden incelenmesi ve ölçülen parametrelerin cinsiyet, yaş ve taraf değişkenlerine göre farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Çalışmaya, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi arşivinden elde edilen, 18 yaş üstü 82 bireyin (43 erkek, 39 kadın) anatomik bütünlüğü korunmuş kafatası ve servikal omurlarına ait BT görüntüleri dahil edilmiştir. Ölçümler 3D Slicer (5.10.0) programı kullanılarak yapılmış ve veriler SPSS 22.0 programı ile analiz edilmiştir.

Araştırma bulgularına göre; dens yüksekliği ( $p<0,001$ ), dens derinliği ( $p=0,007$ ) ve total dens yüksekliği ( $p<0,001$ ) ölçümleri erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Posterior atlantodental aralık (PADI) erkeklerde ( $19,27 \pm 2,49$  mm) kadınlara ( $18,45 \pm 2,51$  mm) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede geniştir ( $p=0,006$ ). Sağ taraf atlantoaksiyal inklinasyon açısının ( $2,41 \pm 1,02^\circ$ ) sol tarafa ( $2,01 \pm 1,01^\circ$ ) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiş ve lateral asimetri tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Ayrıca ölçümlerin yaş ile ilişkisi incelendiğinde, çoğu parametrede anlamlı bir ilişki gözlenmezken ( $p>0,05$ ); orta atlantodental aralıkta negatif yönlü zayıf bir korelasyon olduğu fark edilmiştir ( $r=-0,297$ ;  $p=0,007$ ). Sonuç olarak, üst servikal bölge anatomisinde belirgin bir cinsel dimorfizm mevcuttur. Elde edilen morfolometrik veriler, bu bölgeye yönelik cerrahi planlamalarda ve implant seçiminde anatomik varyasyonların dikkate alınmasının önemini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Üst servikal bölge, Dens axis, Morfolometri, Bilgisayarlı tomografi, Cinsel dimorfizm.

**ABSTRACT**

The aim of this study is to examine the morphometric properties of the upper cervical region (C1–C2) joints and the anatomical structure of the dens axis using computed tomography (CT) images and to determine whether the measured parameters differ according to gender, age and side variables. CT images of 82 individuals (43 males, 39 females) over the age of 18 with preserved anatomical integrity, obtained from the archives of Zonguldak Bülent Ecevit University Hospital, were included in the study. Measurements were performed using the 3D Slicer (5.10.0) program, and data were analyzed with SPSS 22.0 software.

According to the research findings, dens height ( $p<0,001$ ), dens depth ( $p=0,007$ ) and total dens height ( $p<0,001$ ) values are significantly higher in males.

Posterior atlantodental interval (PADI) found to be statistically significantly wider in males ( $19,27 \pm 2,49$  mm) compared to females ( $18,45 \pm 2,51$  mm) ( $p=0,006$ ). The right atlantoaxial inclination angle ( $2,41 \pm 1,02^\circ$ ) was found to be significantly higher than the left ( $2,01 \pm 1,01^\circ$ ), and lateral asymmetry was detected ( $p<0,001$ ). Furthermore, when the relationship between measurements and age was examined, while no significant relationship was observed in most parameters ( $p>0,05$ ), a weak negative correlation was noticed in the mid-atlantodental space ( $r=-0,297$ ;  $p=0,007$ ). In conclusion, there is a significant sexual dimorphism in the anatomy of the upper cervical region. The obtained morphometric data reveal the importance of considering anatomical variations in surgical planning and implant selection for this region.

**Keywords:** Upper cervical region, Dens axis, Morphometry, Computed tomography, Sexual dimorphism

## GİRİŞ

Vertebral kolon; baş, boyun ve gövdenin ağırlığını taşıyan, vücudun merkezi eksenini oluşturan ve içerisindeki spinal kordu koruyan segmental bir yapıdır [1,2]. Bu kolonun en hareketli ve anatomik açıdan en karmaşık bölümü, kraniyum (kafatası), atlas (C1) ve axis (C2) vertebralarının oluşturduğu kraniyovertebral bileşkedir (KVB) [3,4]. Tipik servikal vertebralardan (C3-C7) farklı olarak, atlas ve axis "atipik" vertebralardır ve başın hareket kabiliyetini artırmak üzere özelleşmiş morfolojik yapılarla sahiptirler [1,2].

Birinci servikal vertebra olan atlasın gövdesi (corpus) ve spinöz çıkıntısı bulunmaz; bunun yerine kafatası tabanı ile eklemleşen iki lateral kitle (massa lateralis) ve bunları birleştiren arkuslardan oluşan halka benzeri bir yapıya sahiptir. İkinci servikal vertebra olan axis ise, gövdesinden yukarıya doğru uzanan ve "dens axis" (odontoid proçes) adı verilen diş benzeri güçlü bir çıkıntı ile karakterizedir. Dens axis, atlasın ön arki ile eklem yaparak başın rotasyon hareketlerinde bir pivot (eksen) görevi görür. Bu eklemleşme, transvers ligaman gibi güçlü bağlar tarafından desteklenerek atlantoaksiyal stabilitenin korunmasını sağlar [1,2,5].

Kraniyovertebral bileşke, omurganın en geniş hareket açıklığına sahip segmenti olmasına rağmen, aynı zamanda instabiliteye en yatkın bölgesidir [4]. Travma, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar veya konjenital anomaliler, bu bölgedeki kemik ve ligamentöz yapıların bütünlüğünü bozarak ciddi nörolojik defisitlere yol açabilir [1,3]. Özellikle dens axis kırıkları, servikal travmalarda sıkça karşılaşılan ve transvers ligamanın durumu ile birlikte değerlendirilmesi gereken yaralanmalardır [1,6]. Bu bölgedeki patolojilerin tanısında ve cerrahi planlamasında, kemik yapıların morfometrik özellikleri ve birbirleriyle olan ilişkileri kritik öneme sahiptir [6-7]. Cerrahi stabilizasyon tekniklerinde (örneğin transartiküler vida fiksasyonu veya odontoid vidalama) nörovasküler yapıların (özellikle vertebral arter ve spinal kord) yaralanma riskini en aza indirmek için C1 ve C2 vertebralarının anatomik boyutlarının milimetrik hassasiyetle bilinmesi gerekmektedir [5,8].

Radyolojik değerlendirmede direkt grafler uzun yıllar kullanılmış olsa da süperpozisyonlar nedeniyle anatomik detayların ve varyasyonların netleştirilmesinde yetersiz kalabilmektedir. Günümüzde Bilgisayarlı Tomografi (BT), özellikle kemik yapıların morfometrik analizi, kırık hatlarının belirlenmesi ve atlantoaksiyal eklem ilişkilerinin üç boyutlu (3D) değerlendirilmesi açısından en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. BT ile elde edilen multiplanar reformat görüntüleri, atlantoaksiyal eklem aralığı ve dens axis boyutlarının hassas bir şekilde ölçülmesine olanak tanır [3,4,9].

Klinik pratikte atlantoaksiyal instabilitenin en önemli göstergelerinden biri ön atlantodental aralıktır (AADI) [3,9]. Erişkinlerde bu mesafenin 3 mm'yi (kadınlarda 2.5 mm) aşması patolojik kabul edilir ve transvers ligaman yetmezliğine işaret edebilir [3,4]. Ayrıca, dens axis'in uzunluğu, genişliği ve açısı gibi parametreler, uygulanacak cerrahi vidaların boyutunun ve sayısının belirlenmesinde doğrudan etkili olduğundan, bu yapıların morfometrik analizi cerrahi başarı için elzemdir [6]. Literatürde bu parametrelerin yaş ve cinsiyete göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir [7,9].

Bu çalışmanın amacı, üst servikal bölge (C1-C2) eklemlerinin morfometrik özelliklerini ve dens axis'in anatomik yapısını radyolojik yöntemlerle incelemektir. Özellikle atlantoaksiyal eklem aralığı, eklem açısı, dens axis uzunluğu, genişliği ve derinliği gibi parametreler ölçülerek bölgenin morfolojik özelliklerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Bu ölçümlerin elde edilmesi, klinik uygulamalarda (örneğin travma, dejeneratif hastalıklar veya cerrahi planlama süreçlerinde) anatomik varyasyonların ve normal sınırların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca çalışmamızda üst servikal bölgede ölçümü yapılan parametrelerin cinsiyetler arasında farklılık gösterip göstermediği ve yaş ile ilişkisi incelenecektir.

### **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmada, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi arşivinden elde edilen, 18 yaş üstü 82 bireyin (43 erkek, 39 kadın) anatomik bütünlüğü korunmuş kafatası ve servikal omurlarına ait BT görüntüleri incelenmiştir.

Kesit görüntülerindeki eksenler ayarlanarak görüntüler standart pozisyona getirildikten sonra belirlenen ölçümler yapılmıştır. Tüm ölçümler 3D Slicer (5.10.0) programı üzerinden iki ayrı araştırmacı tarafından yapılmıştır. Ölçümlerin gözlemciler arası güvenilirliği (inter-rater reliability), iki araştırmacının ölçümleri arasındaki mutlak uyum (absolute agreement) gözetilerek 'Two-way mixed' model kullanılarak Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (ICC) ile değerlendirildi. ICC değerleri <0,50 kötü, 0,50-0,75 orta, 0,75-0,90 iyi ve >0,90 mükemmel güvenilirlik olarak sınıflandırıldı [10]. Yaş, cinsiyet gibi değişkenlerin mesafeler üzerindeki etkisi analiz edilmiştir.

### **GÖNÜLLÜLERİN ARAŞTIRMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ:**

- CT taramalarında, atlasın tüm bölümlerinin görüntüye girmiş olması
- Dens axis'in taramalarda tamamen görünür olması.

### **GÖNÜLLÜLERİN ARAŞTIRMAYA DÂHİL EDİLMEME KRİTERLERİ:**

- Kötü kaliteli CT taramaları.
- CT taramalarında, atlasın tamamının görüntüye girmediği çekimler
- Dens axis'in taramalarda tamamen görünmediği görüntüler
- Dens axis ile atlas arkusları arasındaki mesafe ve eklem aralıklarının net görünmediği görüntüler

### **ARAŞTIRMADA KULLANILACAK PARAMETRELER (Laboratuvar testleri-tetikikleri ve ölçümler):**

- Dens genişliği: Dens axis'in corpus vertebra ile birleştiği hizada en sağ ve en sol noktaları arasındaki mesafe
- Dens yüksekliği: Dens axis'in corpus vertebra ile birleştiği hizada alt orta noktası ile apex'i arasındaki mesafe
- Dens derinliği: Dens axis'in corpus vertebra ile birleştiği hizada en ön ve en arka noktaları arasındaki mesafe
- Total dens yüksekliği: Dens axis'in apex'i ile corpus vertebra alt orta noktası arasındaki mesafe
- Dens axis açısı: Sagittal kesitte corpus vertebranın alt kenarı ile dens axis'in ön kenarının arasındaki açı
- Atlantoaxial inklinasyon açısı sağ: Atlas'ın sağ massa lateralis'inin alt eklem yüzü kenarını oluşturan çizgi ile axis'in sağ üst eklem yüzü kenarını oluşturan çizgi arasındaki açı
- Atlantoaxial inklinasyon açısı sol: Atlas'ın sol massa lateralis'inin alt eklem yüzü kenarını oluşturan çizgi ile axis'in sol üst eklem yüzü kenarını oluşturan çizgi arasındaki açı
- Atlantoaxial eklem aralığı sağ: Atlas'ın sağ massa lateralis'inin alt eklem yüzü ile axis'in sağ üst eklem yüzü arasındaki eklem aralığının en geniş olduğu hizada eklem yüzleri arasındaki dik mesafe
- Atlantoaxial eklem aralığı sol: Atlas'ın sol massa lateralis'inin alt eklem yüzü ile axis'in sol üst eklem yüzü arasındaki eklem aralığının en geniş olduğu hizada eklem yüzleri arasındaki dik mesafe
- Arcus anterior atlantis derinliği: Arcus anterior atlantis'in en ön ve en arka noktaları arasındaki mesafe
- Atlantodental aralık: dens axis'in en ön noktası ile arcus anterior atlantis en yakın noktası arasındaki mesafe
- Posterior atlantodental aralık: Dens'in posterior sınırı ile C1'in arcus posterior'u arasındaki en kısa mesafe
- Atlantooksipital eklem-axis açısı: Her iki atlantooksipital ekleme paralel çizilen hatlar dens axis üzerinde keşiştirildiğinde iki hat arasında kalan dar açı

- Atlantoaksiyal eklem açısı: Her iki atlantoaksiyal ekleme paralel çizilen hatlar dens axis üzerinde kesleştirildiğinde iki hat arasında kalan dar açı.

Veriler SPSS 22.0 yazılımı ile değerlendirilmiştir. Atlantoaxial eklem ve dens axis ile ilgili ölçülen değişkenlerin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımlarını sağlayan nicel bağımsız değişkenlerin kadın ve erkekler arası karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan nicel bağımsız değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sağ ve sol tarafta ölçülen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile hesaplanmış, normal dağılım gösteriyorsa eşleştirilmiş t testi, normal dağılım göstermiyorsa Wilcoxon testi ile taraflar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ölçülen değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri normal dağılım gösteren parametreler için Pearson, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Spearman korelasyon testleri ile araştırılmıştır. p değeri 0,05'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışmada, yaşları 11 ile 85 arasında değişen, kafa tabanı ve üst servikal bölge anatomik bütünlüğü korunmuş toplam 82 bireye (43 erkek, 39 kadın) ait Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma grubundaki erkeklerin yaş ortalaması  $42,95 \pm 19,46$  yıl, kadınların yaş ortalaması ise  $45,51 \pm 12,47$  yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,477$ ).

Yapılan ölçümler seksüel dimorfizm açısından incelendiğinde dens axis morfometrisinin cinsiyet tayininde güçlü bir parametre olabileceği görülmüşken eklem yapılarının cinsiyetten bağımsız olduğu sonucu çıkarılmıştır. Erkeklerde dens yüksekliği ( $p<0,001$ ), dens derinliği ( $p=0,007$ ) ve total dens yüksekliği ( $p<0,001$ ) ölçümleri kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Kanal çapı ve stabilite açısından kritik bir parametre olan posterior atlantodental aralık (PADI) erkeklerde ( $19,27 \pm 2,49$  mm) kadınlara ( $18,45 \pm 2,51$  mm) göre anlamlı derecede geniştir ( $p=0,006$ ). Bunun yanı sıra atlantoaxial inklinasyon açısı (sağ/sol), atlantoaxial eklem aralığı (sağ/sol), arcus anterior atlantis derinliği, ön atlantodental aralık (ADI) (orta/en dar), atlantookspital ve atlantoaxial eklem açısı ve dens axis açısı ölçümleri seksüel dimorfizm açısından anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Ölçülen morfometrik parametrelerin cinsiyetler arasında karşılaştırılması

Ölçülen parametreler	Cinsiyet	N sayısı	Ortalama $\pm$ ss	Min-Max	Median(IQR)	p değeri
Yaş	E	43	42,95 $\pm$ 19,46	11-85	43(33)	0,477
	K	39	45,51 $\pm$ 12,47	19-71	44(15)	
Dens Genişliği	E	43	13,71 $\pm$ 1,67	9,40-16,64	13,29(2,70)	0,053
	K	39	13,07 $\pm$ 1,26	9,91-15,15	12,94(1,96)	
Dens Yüksekliği	E	43	17,21 $\pm$ 1,76	14,12-21,53	17,21(2,34)	<0,001
	K*	39	15,66 $\pm$ 1,38	13,26-18,27	15,28(2,14)	
Dens Derinliği	E	43	12,54 $\pm$ 1,18	10,37-16,34	12,44(1,23)	0,007
	K	39	11,89 $\pm$ 0,91	9,60-13,72	11,86(1,18)	
Atlantoaxial inklinasyon açısı sağ	E	43	2,39 $\pm$ 0,90	0,90-4,60	2,20(1,10)	0,795
	K*	39	2,43 $\pm$ 1,15	1,10-6,40	2,10(1,50)	
Atlantoaxial inklinasyon açısı sol	E*	43	1,92 $\pm$ 0,90	0,60-4,90	1,80(0,90)	0,546
	K*	39	2,12 $\pm$ 1,13	0,90-7	2(1)	
Atlantoaxial eklem aralığı sağ	E	43	2,58 $\pm$ 0,53	1,57-3,88	2,50(0,65)	0,125
	K	39	2,40 $\pm$ 0,49	1,10-3,69	2,42(0,65)	
Atlantoaxial eklem aralığı sol	E	43	2,47 $\pm$ 0,52	1,46-3,92	2,40(0,66)	0,344
	K	39	2,36 $\pm$ 0,52	1,12-3,33	2,42(0,70)	

Arcus anterior atlantis derinliği	E	43	6,46±0,85	4,95-8,44	6,48(1,26)	0,273
	K	39	6,27±0,74	4,73-7,55	6,44(1,09)	
Atlantodental aralık orta	E*	43	1,45±0,38	0,64-2,90	1,43(0,52)	0,200
	K	39	1,35±0,37	0,62-2,41	1,29(0,61)	
Atlantodental aralık en dar	E*	43	0,88±0,38	0,29-2,48	0,81(0,42)	0,427
	K*	39	0,82±0,30	0,42-1,63	0,74(0,48)	
Atlantookspital eklem axis açısı	E	43	121,76±12,48	99,70-144,70	122,70(17,20)	0,643
	K	39	122,96±10,83	102,10-151,40	123,90(14,30)	
Atlantoaxial eklem açısı	E	43	133,80±6,62	121,20-148,00	134,70(9,20)	0,227
	K	39	135,54±6,27	118,90-148,80	136,90(7,20)	
Posterior Atlantodental Aralık	E	41	19,77±2,49	13,68-24,36	19,96(3,17)	<b>0,006</b>
	K*	39	18,45±2,51	14,85-27,07	17,91(2,80)	
Total dens yüksekliği	E*	31	36,07±4,42	15,89-41,28	36,90(3,54)	<b>&lt;0,001</b>
	K	25	33,14±2,28	29,70-38,30	32,75(3,49)	
Dens axis açısı	E	31	65,55±4,12	55,40-74,50	65,90(5,70)	0,131
	K	25	63,73±4,73	54,80-74,90	62,40(5,55)	

\*Wilcoxon Testi

Yapılan ölçümler lateralizasyon açısından değerlendirildiğinde taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Atlantoaxial inklinasyon açısı sağ tarafta ( $2,41\pm 1,02^\circ$ ) sola ( $2,01\pm 1,01^\circ$ ) göre anlamlı derecede yüksektir ( $p<0,001$ ). Yine atlantoaxial eklem aralığı sağ tarafta ( $2,50\pm 0,52$  mm) sol tarafa ( $2,42\pm 0,52$  mm) göre anlamlı düzeyde daha geniştir ( $p=0,014$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Ölçülen morfometrik parametrelerin taraflar arasında karşılaştırılması

Parametreler	Sol		Sağ		Toplam		p değeri
	Ort±ss	Min-Max	Ort±ss	Min-max	Ort±ss	Min-max	
Atlantoaksiyal inklinasyon açısı*	2,01±1,01	0,60-7 Median 1,80(1,10)	Ort 2,41±1,0 2	0,90-6,40 Median 2,20(1,33)	2,21±1,0 3	0,60-7 Median 2,00 (1,20)	<b>&lt;0,001</b>
Atlantoaxial eklem aralığı	2,42±0,52	1,12-3,92 Median 2,41(0,69)	Ort 2,50±0,52	1,10-3,88 Median 2,48(0,66)	2,46±0,5 2	1,10-3,92 Median 2,46(0,66)	<b>0,014</b>

\*Wilcoxon Testi

Morfometrik ölçümlerin yaş ile korelasyon testi ile incelendiğinde, çoğu parametrede anlamlı bir ilişki gözlenmezken ( $p>0,05$ ); orta atlantodental aralıkta negatif yönlü zayıf bir korelasyon olduğu fark edilmiştir ( $r=-0,297$ ;  $p=0,007$ ). Bu aralık yaşa bağlı olarak daralma eğilimi göstermektedir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Ölçülen morfometrik parametrelerin yaş ile korelasyonu

Ölçülen parametreler		Yaş
Dens Genişliği	r	-0,155
	p	0,165
Dens Yüksekliği*	r	-0,099
	p	0,377
Dens Derinliği	r	0,088

	p	0,434
Atlantoaxial inklinasyon açısı sağ*	r	-0,051
	p	0,647
Atlantoaxial inklinasyon açısı sol*	r	-0,004
	p	0,970
Atlantoaxial eklem aralığı sağ	r	-0,052
	p	0,643
Atlantoaxial eklem aralığı sol	r	-0,139
	p	0,214
Arcus anterior atlantis derinliği	r	0,135
	p	0,225
Atlantodental aralık orta*	r	<b>-0,297</b>
	p	<b>0,007</b>
Atlantodental aralık en dar*	r	-0,133
	p	0,232
Atlantooksipital eklem axis açısı	r	-0,103
	p	0,359
Atlantoaxial eklem açısı	r	-0,081
	p	0,469
Posterior Atlantodental Aralık	r	-0,113
	p	0,320
Total dens yüksekliği*	r	-0,249
	p	0,065
Dens axis açısı	r	0,071
	p	0,601

\*Spearman korelasyon katsayıları

Parametreler arasındaki korelasyonu gösteren istatistiksel veriler Tablo 4’te verilmiştir. Beklenildiği üzere dens axis morfometrisi ile ilgili ölçümlerden total dens yüksekliği ile dens yüksekliği arasında iyi düzeyde ( $r=0,754$ ), dens derinliği arasında orta düzeyde ( $r=0,420$ ) ilişki saptanmışken; dens yüksekliği ve dens derinliği arasında yine orta düzeyde ilişki ( $r=0,546$ ) olduğu görülmüştür. Sağ ve sol taraf atlantoaxial inklinasyon açıları arasında iyi düzeyde ilişki ( $r=0,651$ ); atlantoaxial eklem aralıkları arasında ise güçlü ilişki ( $r=0,854$ ) saptanmıştır. Yine beklenildiği üzere orta ve en dar atlantodental aralık ölçümleri arasında iyi ilişki ( $r=0,692$ ) olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.** Ölçülen morfometrik parametrelerin korelasyonu

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Dens Genişliği (1)	1													X	
Dens Yüksekliği (2)	$p=0,010$ $r=0,282$	1													
Dens Derinliği (3)		$p=0,000$ $r=0,546^*$	1												
Atlantoaxial inklinas	$p=0,014$			1											

yon açısı sağ (4)	$r=-0,269^*$																
Atlanto axial inklinasyon açısı sol (5)				$p=0,000$ $r=0,651^*$	1												
Atlanto axial eklem aralığı sağ (6)					1												
Atlanto axial eklem aralığı sol (7)	$p=0,021$ $r=0,255$					$p=0,000$ $r=0,854$	1										
Arcus anterior atlantis derinliği (8)			$p=0,010$ $r=0,284$					1									
Atlanto dental aralık orta (9)							$p=0,047$ $r=-0,220^*$	1									
Atlanto dental aralık en dar (10)							$p=0,000$ $r=0,692$	1									
Atlanto oksipital eklem axis açısı (11)		$p=0,039$ $r=-0,229^*$				$p=0,045$ $r=0,222$				1							
Atlanto axial eklem açısı (12)											1						
Posterior Atlanto dental Aralık (13) (80 kişi)	$P=0,001$ $r=0,352$	$p=0,011$ $r=0,282^*$					$P=0,028$ $r=-0,246$	$p=0,004$ $r=0,317^*$	$p=0,001$ $r=0,351^*$			1					

Total dens yüksekliği (14) (56 kişi)		$p=0,000$ $r=0,754^*$	$p=0,001$ $r=0,420^*$								$p=0,013$ $r=0,331^*$	1
Dens axis açısı (15) (56 kişi)			$p=0,044$ $r=0,270^*$									1

$r$ = Korelasyon derecesi 0-0,19; çok zayıf ilişki, 0,20-0,39; zayıf ilişki, 0,40-0,59; orta düzeyde ilişki, 0,60-0,79; iyi ilişki, 0,80-1; güçlü ilişki olarak değerlendirilebilir.

\*spearman korelasyon katsayıları

İki gözlemci arasındaki ölçüm uyumu Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (ICC) ile değerlendirilmiştir. Analiz edilen 15 morfometrik parametrenin 8'inde (%53,3) mükemmel ( $ICC > 0,90$ ), 4'ünde (%26,6) iyi ( $ICC 0,75-0,90$ ) ve 3'ünde (%20) orta düzeyde ( $ICC 0,50-0,75$ ) güvenilirlik tespit edilmiştir. Özellikle açılal ölçümler (örn. atlantookspital eklem axis açısı  $ICC: 0,989$ ) ve dikey uzunluk ölçümleri (örn. total dens yüksekliği  $ICC: 0,980$ ) gözlemciler arasında yüksek tutarlılık göstermiştir. Buna karşın, 'Dens derinliği', 'Atlantoaxial eklem aralığı sağ' ve 'Atlantodental aralık orta' ölçümlerinde güvenilirlik katsayılarının daha düşük olduğu ve güven aralıklarının genişlediği görülmüştür (Tablo 1).

**Tablo 5.** Ölçülen morfometrik parametrelerin gözlemciler arası güvenilirlik sonuçları

Ölçülen parametreler	ICC	%95 Güven Aralığı (Alt-Üst)	Güvenilirlik Düzeyi
Dens Genişliği	0,917	0,7-0,979	Mükemmel
Dens Yüksekliği	0,893	0,286-0,977	İyi
Dens Derinliği	0,649	0,122-0,897	Orta
Atlantoaxial inklinasyon açısı sağ	0,92	0,729-0,979	Mükemmel
Atlantoaxial inklinasyon açısı sol	0,848	0,528-0,959	İyi
Atlantoaxial eklem aralığı sağ	0,507	0,048-0,843	Orta
Atlantoaxial eklem aralığı sol	0,801	0,414-0,946	İyi
Arcus anterior atlantis derinliği	0,922	0,719-0,98	Mükemmel
Atlantodental aralık orta	0,526	0,086-0,858	Orta
Atlantodental aralık en dar	0,898	0,542-0,975	İyi
Atlantookspital eklem axis açısı	0,989	0,957-0,997	Mükemmel
Atlantoaxial eklem açısı	0,962	0,861-0,990	Mükemmel
Posterior Atlantodental Aralık	0,973	0,901-0,993	Mükemmel
Total dens yüksekliği	0,98	0,92-0,995	Mükemmel
Dens axis açısı	0,955	0,84-0,988	Mükemmel

## TARTIŞMA

Üst servikal bölge (C1-C2), karmaşık anatomik yapısı ve yüksek hareket kabiliyeti nedeniyle cerrahi girişimlerde özel bir dikkat gerektirir. Bu çalışmada, cerrahi stabilizasyon tekniklerinde nörovasküler yaralanma riskini en aza indirmek amacıyla 82 bireye ait bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerinden morfometrik bir analiz gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızın bulguları, dens axis anatomisinde belirgin bir cinsel dimorfizm olduğunu göstermiştir; erkeklerde dens yüksekliği ( $p < 0,001$ ), dens derinliği ( $p = 0,007$ ) ve total dens yüksekliği kadınlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Literatürde C2 gövdesi ve odontoid çıkıntının morfometrik analizini yapan çalışmalar da odontoid çıkıntının boyutlarının erkeklerde kadınlara göre daha büyük olduğunu bildirmektedir [6]. Bu uyumlu bulgular, odontoid vida fiksasyonu gibi cerrahi planlamalarda implant seçiminin (özellikle vida uzunluğu ve kalınlığının) cinsiyete göre optimize edilmesinin önemini güçlü bir şekilde vurgulamaktadır.

Klinik pratikte atlantoaksiyal instabilitenin değerlendirilmesinde kritik rol oynayan atlantodental aralık (ADI) ölçümlerimizde cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu durum, erişkinlerde BT ile anterior atlantodental aralık ölçümünü değerlendiren çalışmaların [4] ve normal popülasyonda üç boyutlu ADI analizi yapan araştırmaların [9] sonuçlarıyla birebir örtüşmektedir. Her iki çalışmada da cinsiyetin ADI üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı, cinsiyetten bağımsız stabil bir parametre olduğu rapor edilmiştir. Öte yandan, kanal çapı ve stabilite açısından kritik olan Posterior Atlantodental Aralık (PADI) çalışmamızda erkeklerde ( $19,27 \pm 2,49$  mm) kadınlara ( $18,45 \pm 2,51$  mm) göre anlamlı derecede daha geniş bulunmuştur ( $p=0,006$ ). Ayrıca yaş ile orta atlantodental aralık arasında saptadığımız negatif yönlü zayıf korelasyon ( $r=-0,297$ ;  $p=0,007$ ), yaşlanmaya bağlı dejeneratif değişikliklerin eklem aralığında daralmaya yol açabileceğini düşündürmektedir.

Bulgularımıza göre, atlantoaxial inklinasyon açısı ve atlantoaxial eklem aralığı sağ tarafta sol tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0,001$  ve  $p=0,014$ ). Çok kesitli BT (MDCT) ile sağlıklı bireylerde C1-C2 eklem artikülasyonunu inceleyen çalışmalar da bu bölgedeki eklem asimetrisinin patolojik olmaktan ziyade normal popülasyonda sık karşılaşılan bir durum olduğunu ortaya koymuştur [11]. Posterior C1-C2 transartiküler vida fiksasyonu için ideal ve güvenli anatomik bölgeleri tanımlayan araştırmalar, vertebral arter yaralanmasını önlemek için faset eklem açıları ve asimetrilerin preoperatif olarak detaylıca değerlendirilmesi gerektiğini vurgular [8]. C1-C2 kompleksinin transartiküler vida fiksasyonuna anatomik uygunluğunu BT ile değerlendiren bir çalışmada [12], hastaların %18 ila %23'ünde en az bir tarafta vida yerleşimini engelleyecek düzeyde yüksek yerleşimli (high-riding) transvers foramen anomalisi saptanmıştır. İlgili çalışmada bu anomalilerin sıklıkla tek taraflı (9 olguda sol, 5 olguda sağ) görülmesi ve yaş ile ilişkili olmaması, bizim asimetri bulgularımızla paralellik göstermektedir. Bu nedenle, vertebral arter yaralanmalarından kaçınmak ve güvenli yörüngeyi belirlemek adına, cerrahi öncesi her bir hastanın kendi morfolojisine özgü üç boyutlu radyolojik değerlendirmesinin yapılması hayati bir zorunluluktur. Saptadığımız sağ dominant asimetri, cerrahların vida yörüngesini planlarken her iki tarafı eşit varsaymamaları gerektiğini kanıtlamaktadır. Kraniovertebral bileşkenin radyolojik ölçümlerini derleyen yayınlarda da belirtildiği gibi, bu anatomiye ait parametrelerin milimetrik hassasiyetle değerlendirilmesi cerrahi başarı ve komplikasyonların önlenmesi için elzemdir [3].

Atlantoaksiyal çıkığın (dislokasyon) klinik geçerliliğinde eklem inklinasyon açısının önemli bir redüksiyon indeksi olduğu bilinmektedir [13]. Çalışmamızda BT tabanlı kemik doku üzerine odaklanılmış olup, stabilitenin önemli bir parçası olan yumuşak dokular değerlendirilmemiştir. Kranioservikal bileşkenin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile morfometrik değerlendirmesini içeren çalışmalar, transvers ligaman gibi yumuşak doku yapılarının da incelenmesinin instabilite patolojilerini aydınlatmada BT'ye tamamlayıcı bir unsur olduğunu göstermektedir [7].

## SONUÇ

Bu çalışmada, üst servikal bölgenin (C1-C2) bilgisayarlı tomografi üzerinden yapılan morfometrik analizi sonucunda klinikte dikkate alınması gereken üç temel olgu ortaya konmuştur.

Dens axis boyutları (yükseklik ve derinlik) ve spinal kanal genişliğini yansıtan PADI değerleri erkeklerde anlamlı düzeyde daha yüksektir. Bu durum, odontoid vida fiksasyonunda kullanılacak implantların (vida boyu ve çapı) hastanın cinsiyetine göre standardize edilmesinin önemini kanıtlamaktadır.

Atlantoaksiyal inklinasyon açısı ve eklem aralığında saptanan sağ dominant yapı, üst servikal bölgenin asimetric bir morfolojiye sahip olduğunu göstermektedir. Literatürdeki transartiküler vida yerleşimine engel olan tek taraflı anomalilerle birlikte değerlendirildiğinde, bu asimetri cerrahi planlamanın her iki taraf için "simetrik" varsayımlar üzerinden değil, tamamen hastaya ve o tarafa özgü yapılması gerektiğini kesin bir dille ortaya koymaktadır.

Orta atlantodental aralıktaki hafif dejeneratif daralma dışında, C1-C2 kemik morfometrisi erişkinlik dönemi boyunca yaştan büyük ölçüde bağımsız kalarak anatomik stabilitesini korumaktadır. Sonuç olarak üst servikal bölgeye yönelik cerrahi girişimlerde komplikasyonları en aza indirmek ve nörovasküler yaralanmalardan (özellikle vertebral arter) kaçınmak için genel popülasyon kalıpları yerine; hastanın cinsiyetini, lateral asimetrisini ve o bireye özgü morfolojik varyasyonlarını merkeze alan yüksek çözünürlüklü üç boyutlu preoperatif radyolojik değerlendirme rutin bir standart olmalıdır.

#### KAYNAKÇA

- Bassir H. Back. In: Standring S, editor. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 42nd ed. London: Elsevier; 2021. p. 813-40.
- Chen Y, Yan M, Ng SH, Liu J, Qi H. A three-dimensional study of the atlantodental interval in a normal Chinese population using reformatted computed tomography. *Surg Radiol Anat.* 2011;33(9):801-6.
- Dalley AF, Agur AMR. Moore's Clinically Oriented Anatomy. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023.
- Hansen JT. Netter's Clinical Anatomy. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. p. 53-94.
- Jun BY. Anatomic study for ideal and safe posterior C1–C2 transarticular screw fixation. *Spine.* 1994;19(20):2560-7.
- Kazancı A, Şimşek S. Kraniovertebral bileşke: radyolojik değerlendirme ve ölçümler. *Türk Nöroşir Derg.* 2015;25(2):116-21.
- Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155-63.
- Naderi S, Arman C, Guvencer M, Korman E, Senoglu M, Tetik S, et al. Morphometric analysis of the C2 body and the odontoid process. *Spine.* 2004;29(3):285-9.
- Özdoğan S, Köken M, Gergin YE, Aydın SO, Yüce E, Tiryaki M. Measurement of anterior atlantodental interval in adults with computerized tomography. *J Turk Spinal Surg.* 2014;25(3):193-7.
- Paramore CG, Dickman CA, Sonntag VK. The anatomical suitability of the C1-2 complex for transarticular screw fixation. *J Neurosurg.* 1996;85(2):221-7.
- Qu Y, Du Y, Zhao Y, Li J, Luo H, Zhou J, et al. The clinical validity of atlantoaxial joint inclination angle and reduction index for atlantoaxial dislocation. *Front Surg.* 2023;9:1028721.
- Rojas CA, Hayes A, Bertozzi JC, Guidi C, Martinez CR. Evaluation of the C1-C2 articulation on MDCT in healthy children and young adults. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(5):1388-92.
- Sunar M. Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile craniocervical bileşkenin morfometrik değerlendirilmesi [Doktora Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2013.

**BİRİNCİ BASAMAK HİPERTANSİYON YÖNETİMİNDE İYATROJENİK BİR ENGEL: SIK REÇETELENEN EFERVESAN FORMÜLASYONLARIN SODYUM İÇERİĞİ VE GÜNLÜK ALIM LİMİTLERİ AÇISINDAN KANTİTATİF ANALİZİ**

*AN IATROGENIC BARRIER IN PRIMARY CARE HYPERTENSION MANAGEMENT:  
QUANTITATIVE ANALYSIS OF SODIUM CONTENT IN FREQUENTLY PRESCRIBED  
EFFERVESCENT FORMULATIONS REGARDING DAILY INTAKE LIMITS*

**Uzm. Dr. Muhammed İNAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı  
**ORCID ID: 0000-0002-1824-5802**

**Prof. Dr. Cenk Aypak**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı  
**ORCID ID: 0000-0002-8381-790X**

**ÖZET**

**Amaç:** Hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği ve kronik böbrek hastalığı yönetiminde diyetle sodyum kısıtlaması, farmakolojik tedavi kadar hayati bir öneme sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak amacıyla yetişkinlerde günlük toplam sodyum alımının 2000 mg (yaklaşık 5 gram tuz) ile sınırlandırılmasını önermektedir. Ancak farmasötik teknolojide hasta uyumunu artırmak için geliştirilen efervesan sistemler, ilacın suda çözünürlüğünü sağlamak amacıyla sodyum bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>) bazlı asit-baz reaksiyonlarını kullanmaktadır. Bu kimyasal zorunluluk, hastaların sistemik dolaşımına terapötik etkiden bağımsız olarak yüksek miktarda "gizli" sodyum iyonu girmesine neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, birinci basamakta ve acil servislerde sık reçetelenen analjezik, mukolitik ve vitamin grubu efervesan preparatların sodyum yükünü kantitatif olarak hesaplamak ve hipertansif hastalar için oluşturduğu iyatrojenik riski analiz etmektir.

**Yöntem:** Çalışma, farmasötik içerik analizi ve kümülatif doz hesaplama deseninde tasarlanmıştır. Türkiye ilaç pazarında pazar payı en yüksek olan; Asetilsalisilik asit+C vitamini (Aspirin Plus C), Parasetamol (Parol), Amlodipin (Amlodis) ve N-Asetilsistein (NAC) efervesan formlarının güncel Kısa Ürün Bilgileri (KÜB) ve teknik dosyaları incelenmiştir. Her tabletin içerdiği elementer sodyum miktarı (mg veya mmol) kaydedilmiştir. Hastaların bu ilaçları "önerilen maksimum dozda" ve "günde 3 kez (3x1)" kullandığı senaryolar simüle edilmiş, maruz kalınan toplam sodyum yükü WHO'nun 2000 mg limiti ile kıyaslanmıştır.

**Bulgular:** Farmasötik analiz sonucunda, tek bir Asetilsalisilik asit+C vitamini efervesan tabletinin 484.9 mg elementer sodyum içerdiği saptanmıştır. Soğuk algınlığı semptomları için günde 4 tablet (maksimum doz) kullanan bir hasta, diyet dışı olarak sadece bu ilaçtan 1939.6 mg sodyum almaktadır. Bu miktar, WHO tarafından önerilen günlük limitin tek başına %97'sini doldurmakta ve hastaya gıda kaynaklı tuz alımı için neredeyse hiç pay bırakmamaktadır. Benzer şekilde, efervesan parasetamolün tablet başına ortalama 438 mg sodyum içerdiği belirlenmiştir. Maksimum dozda (8 tablet) sodyum yükü 3504 mg (%175) seviyesine ulaşırken, günde 3 tabletlik yaygın kullanımda toplam yük 1314 mg (günlük limitin %65'i) olarak hesaplanmıştır. İronik bir bulgu olarak, bir kalsiyum kanal blokleri olan ve antihipertansif amaçla kullanılan Amlodipin (Amlodis) efervesan formunun dahi tablet başına 7.38 mmol (yaklaşık 169.7 mg) sodyum içerdiği tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Efervesan formülasyonlar, hipertansif hastalarda tedavi direncine, sıvı retansiyonuna ve kan basıncı disregülasyonuna yol açabilecek düzeyde iyatrojenik sodyum yükü oluşturmaktadır. Özellikle polifarmasiye maruz kalan yaşlı hastalarda, bu ekzojen yük antihipertansif tedavinin etkinliğini nötralize edebilir. Klinisyenlerin, özellikle tuza duyarlı (salt-sensitive) hasta gruplarında reçeteleme yaparken formülasyon detayını sorgulaması ve efervesan formlar yerine konvansiyonel tablet formlarını tercih etmesi hasta güvenliği açısından elzemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, Efervesan İlaçlar, Sodyum Yükü, Aile Hekimliği.

## ABSTRACT

**Objective:** Dietary sodium restriction is as vital as pharmacological treatment in the management of hypertension, congestive heart failure, and chronic kidney disease. The World Health Organization (WHO) recommends limiting total daily sodium intake to 2000 mg (approximately 5 grams of salt) in adults to reduce cardiovascular mortality. However, effervescent systems developed in pharmaceutical technology to improve patient compliance utilize sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) based acid-base reactions to ensure water solubility of the drug. This chemical necessity causes a high amount of "hidden" sodium ions to enter the patients' systemic circulation independently of the therapeutic effect. This study aims to quantitatively calculate the sodium load of analgesic, mucolytic, and vitamin group effervescent preparations frequently prescribed in primary care and emergency departments and to analyze the iatrogenic risk they pose for hypertensive patients.

**Methods:** The study was designed as a pharmaceutical content analysis and cumulative dose calculation. Current Summary of Product Characteristics (SmPC) and technical files of Acetylsalicylic acid+Vitamin C (Aspirin Plus C), Paracetamol (Parol), Amlodipine (Amlodis), and N-Acetylcysteine (NAC) effervescent forms, which have the highest market share in the Turkish pharmaceutical market, were examined. The amount of elemental sodium (mg or mmol) contained in each tablet was recorded. Scenarios where patients used these drugs at the "recommended maximum dose" and "3 times a day (3x1)" were simulated, and the total exposed sodium load was compared with the WHO's 2000 mg limit.

**Results:** Pharmaceutical analysis revealed that a single Acetylsalicylic acid+Vitamin C effervescent tablet contains 484.9 mg of elemental sodium. A patient using 4 tablets (maximum dose) per day for cold symptoms receives 1939.6 mg of sodium from this drug alone, excluding diet. This amount constitutes 97% of the daily limit recommended by the WHO, leaving almost no room for dietary salt intake. Similarly, effervescent paracetamol was found to contain an average of 438 mg of sodium per tablet. While the sodium load reached 3504 mg (175%) at the maximum dose (8 tablets), the total load was calculated as 1314 mg (65% of the daily limit) in common usage of 3 tablets per day. Ironically, even the effervescent form of Amlodipine (Amlodis), a calcium channel blocker used for antihypertensive purposes, was found to contain 7.38 mmol (approximately 169.7 mg) of sodium per tablet.

**Conclusion:** Effervescent formulations create an iatrogenic sodium load at a level that can lead to treatment resistance, fluid retention, and blood pressure dysregulation in hypertensive patients. Especially in elderly patients exposed to polypharmacy, this exogenous load may neutralize the efficacy of antihypertensive treatment. It is essential for patient safety that clinicians question the formulation details when prescribing, particularly in salt-sensitive patient groups, and prefer conventional tablet forms instead of effervescent forms.

**Keywords:** Hypertension, Effervescent Drugs, Sodium Load, Family Medicine.

**STROKE HASTALARINDA PLATELET MASS İNDEKSİN OLUMSUZ SONUÇLAR  
ÜZERİNE ETKİSİ**  
*THE EFFECT OF PLATELET MASS INDEX ON ADVERSE CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS  
WITH STROKE*

**Uzm. Dr. Özlem ÖZTÜRK SEKİ**  
Gülınar Devlet Hastanesi, Acil Servis  
**ORCID:** 0009-0007-5423-9171

**Prof. Dr. Ataman KÖSE**  
Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı  
**ORCID:** 0000-0002-3856-6582

**Dr. Öğr. Üyesi Çağrı Safa BUYURGAN**  
Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı  
**ORCID:** 0000-0001-8662-0670

**Prof. Dr. Seyran BOZKURT**  
Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı  
**ORCID:** 0000-0001-9503-2862

**Dr. Öğr. Üyesi Akif YARKAÇ**  
Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı  
**ORCID:** 0000-0002-2529-8064

**Prof. Dr. Semra ERDOĞAN**  
Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı  
**ORCID:** 0000-0003-2935-0760

**ÖZET**

Akut hemorajik inme, yüksek mortalite ve ciddi nörolojik sakatlık ile ilişkili bir klinik tablodur. Trombosit sayısı ve hacmini birlikte yansıtan Platelet Mass İndeksi (PMI), kanama şiddeti ve prognoz ile ilişkili olası bir belirteç olarak öne sürülmüştür. Bu çalışmada, akut hemorajik inme hastalarında PMI ile kanama hacmi, fonksiyonel sonlanım ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya Ocak 2020–Eylül 2023 tarihleri arasında acil servise başvuran akut intraparakimal hemorajik inme tanılı erişkin hastalar dahil edildi. Demografik özellikler, komorbiditeler, vital bulgular, laboratuvar ve nörogörüntüleme verileri, kanama hacmi, Modified Rankin Scale (mRS) skorları ve klinik sonlanımlar kaydedildi. Kanama hacmi ABC/2 yöntemiyle hesaplandı. Hastalar mRS ( $\leq 3$  ve  $> 3$ ), kanama hacmi ( $< 30$  mL ve  $\geq 30$  mL) ve 1 aylık mortaliteye göre gruplandırıldı. PMI başvuru anındaki tam kan sayımından hesaplandı.

Çalışmaya toplam 141 hasta dahil edildi (ortalama yaş  $67,9 \pm 13,2$  yıl; %56 erkek). Hastaların %60,3'ünde kötü fonksiyonel sonuç (mRS  $> 3$ ), %47,5'inde kanama hacmi  $\geq 30$  mL ve %36,2'sinde hastane içi mortalite saptandı. Kötü fonksiyonel sonlanımı olan hastalar, iyi fonksiyonel sonlanımı olanlara kıyasla daha ileri yaşta olup daha düşük Glasgow Koma Skalası (GKS) skorlarına, daha düşük oksijen saturasyonuna, daha yüksek lökosit sayısına, daha büyük kanama hacmine, daha uzun hastanede yatış süresine ve daha yüksek mortalite oranlarına sahipti (tümü için  $p < 0,05$ ). Koroner arter hastalığı ve oksijen gereksinimi de ağır fonksiyonel kaybı olan hastalarda daha sık görüldü. PMI, fonksiyonel sonlanıma göre değerlendirildiğinde, iyi ve kötü mRS grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $2390,7 \pm 744,5$  ve  $2526,3 \pm 844,3$ ;  $p = 0,330$ ). Kanama hacmi  $\geq 30$  mL olan hastalarda GKS skorları daha düşük, inflamatuvar belirteçler ve mortalite oranları daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

Kanama hacmi  $\geq 30$  mL olan hastalarda ortalama PMI değerleri daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $2597,3 \pm 869,2$  ve  $2359,4 \pm 732,0$ ;  $p = 0,080$ ). Bir aylık mortalite; düşük oksijen satürasyonu, daha yüksek kalp hızı, düşük sodyum düzeyi, yüksek kreatinin, yüksek PDW ve MPV değerleri ile düşük GKS skorları ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (tümü için  $p < 0,05$ ). PMI değerleri, sağ kalanlar ile yaşamını yitiren hastalar arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $2430,4 \pm 738,4$  ve  $2568,3 \pm 945,2$ ;  $p = 0,352$ ).

Bu çalışmada akut hemorajik inme hastalarında PMI'nın kanama şiddeti, fonksiyonel sonlanım ve mortalite ile bağımsız bir ilişkisi gösterilememiştir. Klinik şiddeti yansıtan göstergeler ve klasik laboratuvar parametreleri prognozu öngörmeye daha belirleyici bulunmuştur. PMI'nın klinik kullanım değerinin netleştirilebilmesi için daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Acil servis, hemorajik inme, mortalite, platelet mass indeksi, prognoz

## ABSTRACT

Acute hemorrhagic stroke is a clinical condition associated with high mortality and severe neurological disability. Platelet Mass Index (PMI), which reflects both platelet count and platelet volume, has been proposed as a potential biomarker related to bleeding severity and prognosis. This study aimed to evaluate the relationship between PMI and hemorrhage volume, functional outcome, and mortality in patients with acute hemorrhagic stroke.

In this retrospective, single-center study, adult patients diagnosed with acute intraparenchymal hemorrhagic stroke who presented to the emergency department between January 2020 and September 2023 were included. Demographic characteristics, comorbidities, vital signs, laboratory and neuroimaging findings, hemorrhage volume, Modified Rankin Scale (mRS) scores, and clinical outcomes were recorded. Hemorrhage volume was calculated using the ABC/2 method. Patients were categorized according to functional outcome (mRS  $\leq 3$  vs  $>3$ ), hemorrhage volume ( $<30$  mL vs  $\geq 30$  mL), and 1-month mortality. PMI was calculated from complete blood count parameters obtained at admission.

A total of 141 patients were included (mean age  $67.9 \pm 13.2$  years; 56% male). Poor functional outcome (mRS  $>3$ ) was observed in 60.3% of patients, hemorrhage volume  $\geq 30$  mL in 47.5%, and in-hospital mortality in 36.2%. Patients with poor functional outcomes were older and had lower Glasgow Coma Scale (GCS) scores, lower oxygen saturation levels, higher white blood cell counts, larger hemorrhage volumes, longer hospital stays, and higher mortality rates compared with those with favorable outcomes (all  $p < 0.05$ ). Coronary artery disease and oxygen requirement were also more frequent in patients with severe disability. PMI did not differ significantly between patients with favorable and poor functional outcomes ( $2390.7 \pm 744.5$  vs  $2526.3 \pm 844.3$ ;  $p = 0.330$ ). Patients with hemorrhage volumes  $\geq 30$  mL had lower GCS scores and higher inflammatory markers and mortality rates ( $p < 0.05$ ); however, PMI values were higher but not statistically significant in this group ( $2597.3 \pm 869.2$  vs  $2359.4 \pm 732.0$ ;  $p = 0.080$ ). One-month mortality was significantly associated with lower oxygen saturation, higher heart rate, lower sodium levels, elevated creatinine, higher PDW and MPV values, and lower GCS scores (all  $p < 0.05$ ). PMI values did not differ significantly between survivors and non-survivors ( $2430.4 \pm 738.4$  vs  $2568.3 \pm 945.2$ ;  $p = 0.352$ ).

In patients with acute hemorrhagic stroke, PMI was not independently associated with hemorrhage severity, functional outcome, or mortality. Clinical severity indicators and conventional laboratory parameters were more reliable predictors of prognosis. Larger, multicenter studies are needed to better define the clinical utility of PMI.

**Keywords:** Emergency department, hemorrhagic stroke, mortality, platelet mass index, prognosis

## KAFATASI SÜTÜRLERİ: GELİŞİM, VARYASYON VE KRANIYOSİNOSTOZ CRANIAL SUTURES: FROM DEVELOPMENTAL BIOLOGY TO CRANIOSYNOSTOSIS

**Onur ALPASLAN**

BAU Uluslararası Batum Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gürcistan

**ORCID ID:** 0009-0001-7486-5723

**Tolga KÖROĞLU**

Post Doktora, Tübingen Üniversitesi, Biyojeoloji Bölümü, Almanya, TÜBİTAK 2219 Doktora Sonrası  
Araştırmacı Bursiyeri

**ORCID ID:** 0000-0002-8391-2640

### ÖZET

Bu çalışma, kafatası gelişimi ve sütür biyolojisini temel alarak kraniyosinostozun anatomik, gelişimsel ve klinik boyutlarını bütüncül bir çerçevede ele almayı amaçlamaktadır. Kafatası kubbesi kemikleri büyük ölçüde intramembranöz ossifikasyon ile gelişir ve kranyal büyüme süreci beyin hacmindeki artışla yakından ilişkilidir (Hall, 2005; Moore, Persaud, & Torchia, 2020). Bu süreçte sütürler yalnızca kemikleri birleştiren pasif hatlar değil, aynı zamanda osteojenik aktivitenin sürdüğü dinamik büyüme bölgeleridir (Opperman, 2000). Fontaneler ve sütürler, erken yaşam döneminde artan intrakraniyal hacme uyum sağlayan gelişimsel arayüzler olarak işlev görür (Reardon, 2000). Çalışmada sütür morfolojisi ve fonksiyonu açıklandıktan sonra, sütürler üzerinde görülen anatomik varyasyonlar ele alınmaktadır. Persistan metopik sütür, İnka kemiği (interparietal varyasyon), sütural kemikçikler (Wormian bones) ve mendosal sütür gibi aksesuar yapılar, gelişimsel çeşitliliğin örnekleri olarak değerlendirilmektedir (Hauser & De Stefano, 1989). Bu varyasyonların patoloji ile karıştırılmadan, normal anatomik spektrum içinde yorumlanmasının önemi vurgulanmaktadır. Çalışmanın devamında kraniyosinostoz, bir veya daha fazla sütürün erken kapanması sonucu ortaya çıkan gelişimsel bir patoloji olarak tanımlanmakta; büyümenin kapanan sütüre dik yönde kısıtlanması ve paralel yönlerde artması prensibi açıklanmaktadır (Virchow, 1851/aktaran Cohen & MacLean, 2000). Sagittal, koronal, metopik ve lambdoid sinostoz tipleri ile ilişkili kafa şekli değişimleri özetlenmektedir. Ayrıca sendromik olgularda rol oynayan genetik mutasyonlara ve başlıca ilişkili sendromlara değinilmektedir (Wilkie, Johnson, & Wall, 2017). Tanı sürecinde klinik değerlendirme ve üç boyutlu görüntüleme yöntemlerinin rolü ile erken cerrahi müdahalenin temel ilkeleri kısaca ele alınmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kafatası Sütural Gelişimi, Sütural Varyasyonlar, Kraniyosinostoz, Gelişimsel Sendromlar.

### ABSTRACT

This study aims to present a comprehensive framework of craniosynostosis based on skull development and suture biology, addressing its anatomical, developmental, and clinical dimensions. The bones of the cranial vault develop predominantly through intramembranous ossification, and cranial growth is closely associated with increasing brain volume (Hall, 2015; Moore, Persaud, & Torchia, 2020). In this process, cranial sutures are not merely passive junctions between bones but dynamic growth sites that maintain ongoing osteogenic activity (Opperman, 2000). Fontanelles and sutures function as developmental interfaces that accommodate rising intracranial volume during early life (Reardon, 2000). After outlining suture morphology and function, the study examines anatomical variations observed in cranial sutures. Persistent metopic suture, Inca bone (interparietal variation), sutural (Wormian) bones, and the mendosal suture are evaluated as examples of developmental diversity (Hauser & De Stefano, 1989). Emphasis is placed on interpreting these features within the spectrum of normal anatomy without misclassifying them as pathological findings. Craniosynostosis is then defined as a developmental pathology resulting from the premature fusion of one or more cranial sutures; the principle that growth is restricted perpendicular to the fused suture and compensatorily increased in parallel directions is explained (Virchow, 1851, as cited in Cohen & MacLean, 2000). Characteristic cranial shape changes associated with sagittal, coronal, metopic, and lambdoid synostosis are summarized.

The role of genetic mutations in syndromic cases and the major associated syndromes are briefly noted (Wilkie, Johnson, & Wall, 2017). Finally, the roles of clinical assessment and three-dimensional imaging in diagnosis, as well as the basic principles of early surgical intervention, are concisely reviewed.

**Keywords:** Cranial Suture Development, Suture Variations, Craniosynostosis, Developmental Syndromes.

## GİRİŞ

İnsan nörokraniumu, doğumdan itibaren özellikle erken çocukluk döneminde hızla artan beyin hacmine uyum sağlayacak biçimde modüler ve uyarlanabilir bir mimariyle organize olur. Bu mimarinin temelinde, kafatası kubbe kemiklerinin (frontal, parietal, squama occipitalis vb.) büyük ölçüde intramembranöz ossifikasyon ile gelişmesi ve bu kemik plakalarının birbirleriyle tam bir “tek parça” haline gelmek yerine, aralarında fibröz eklem niteliğinde büyüme arayüzleri bırakması yatar. Bu arayüzler olan süturlar, gelişimsel biyoloji açısından yalnızca kemikleri birleştiren çizgiler değildir; osteojenik cephelelerin (bone fronts), progenitör hücre havuzunun ve çevre dokulardan gelen sinyallerin birlikte çalıştığı, büyümenin yönünü ve hızını belirleyen dinamik büyüme alanlarıdır (Opperman, 2000). Bu nedenle suture “açıklığı”, basit bir anatomik boşluk değil, hücresel düzeyde proliferasyon–diferansiyasyon dengesinin korunması anlamına gelir: suture hattında belirli hücre popülasyonlarının osteoblasta dönüşümü geciktirilirken, kemik kenarlarında kontrollü kemik matriksi birikimi sürdürülür. Bu denge bozulduğunda suture biyolojisi, büyümeyi mümkün kılan bir niş olmaktan çıkar ve erken ossifikasyon yönünde “kilitlenebilir”; kraniyosinostoz patogenezi bu kilitlenmenin klinik tezahürlerinden biridir (Opperman, 2000; Twigg & Wilkie, 2015).

Anatomik olarak başlıca süturlar; koronal suture (frontal–parietal), sagittal suture (iki parietal arası), lambdoid suture (parietal–oksipital) ve squamous suture (parietal–temporal) olarak sınıflanır. Yenidoğanda bu süturların kesişim bölgelerinde yer alan fontaneler, hem doğum sırasında kafatasının geçici deformasyonuna izin veren bir “mekanik güvenlik supabı” hem de postnatal dönemde büyümenin düzenlenmesine katkı sağlayan gelişimsel arayüzler olarak düşünülebilir. Burada kritik nokta şudur: nörokranial büyüme, kemik plakalarının her yönde eşit genişlemesi şeklinde rastgele ilerlemez; büyümenin baskın bileşeni, suture hattında gerçekleşen yeni kemik eklenmesiyle suture dik eksenine ortaya çıkar. Dolayısıyla bir sutureun erken kapanması, yalnızca o hattın “kaybolması” demek değildir; büyümenin geometrisini değiştirir: kapanan suture dik yöndeki genişleme kısıtlanırken, büyüme açık süturlar boyunca kompensatuar biçimde yeniden dağılır. Bu deterministik biyomekanik mantık, kraniyosinostozda görülen karakteristik kafa şekillerinin (ör. sagittal sinostozda uzun-dar kafa; unicoronal sinostozda anterior plagiosefali) rastgele değil, öngörülebilir biçimde ortaya çıkmasını açıklar (Johnson & Wilkie, 2011; Flaherty ve ark., 2016). Dahası, bu yaklaşım süturları yalnız “büyüme çizgileri” olarak değil, genetik (örn. FGF/FGFR eksenini), hücresel dinamikler ve mekanik kuvvetlerin kesiştiği bir büyüme kontrol sistemi olarak ele almayı zorunlu kılar; bu da sendromik ve non-sendromik kraniyosinostozların aynı biyolojik zeminde, farklı giriş noktalarından bozulabildiğini gösterir (Twigg & Wilkie, 2015; Flaherty ve ark., 2016).

## SÜTUR GELİŞİM EVRELERİ

Suture gelişimi, prenatal dönemde intramembranöz ossifikasyon merkezlerinin ortaya çıkmasıyla başlar ve bu merkezlerden radyal olarak genişleyen kemik plakaları arasında fibröz büyüme arayüzlerinin korunmasıyla devam eder. Ancak bu sürecin biyolojik ve klinik açıdan en kritik evresi postnatal dönemdir; çünkü insan beyninin büyüme kinetiği doğumdan sonraki ilk iki yıl içinde en yüksek hızına ulaşır ve erişkin hacminin yaklaşık %80–90’ına bu dönemde ulaşır. Bu olağanüstü büyüme temposu, nörokraniumun rijit bir kemik kapsül olarak değil, büyümeye yanıt verebilen adaptif bir sistem olarak işlev görmesini zorunlu kılar. Bu bağlamda sutureların “açık kalması”, basit bir anatomik süreklilik değil, büyümenin gerçekleşebilmesi için gerekli olan bir hücresel ve moleküler denge durumunu temsil eder. Kemik kenarlarında osteoblastik aktivite yoluyla yeni kemik matriksi birikirken, suture hattının merkezinde bulunan osteoprogenitör hücrelerin belirli bir kısmının proliferatif ve farklılaşmamış durumda kalması gerekir. Bu hücre havuzu, sutureun büyüme kapasitesinin biyolojik temelini oluşturur.

Bu dengenin korunmasında yalnızca lokal hücrel mekanizmalar değil, aynı zamanda dura materden gelen parakrin sinyaller, periostal etkileşimler ve mekanik gerilim gibi faktörler de kritik rol oynar. Özellikle dura materin, sütür açıklığının korunmasında aktif bir düzenleyici olduğu ve bu dokudan kaynaklanan moleküler sinyallerin osteoblast diferansiyasyonunu modüle ettiği deneysel ve histolojik çalışmalarla gösterilmiştir (Opperman, 2000; Rice ve ark., 2003; Twigg & Wilkie, 2015). Bu nedenle sütür açıklığı, osteoblast proliferasyonu ile osteojenik farklılaşmanın hassas bir dengesi tarafından sürdürülen dinamik bir durumdur; bu denge osteoblastik farklılaşma lehine bozulduğunda sütür dokusu hızla ossifiye olur ve fizyolojik büyüme kapasitesi geri dönüşsüz biçimde kaybolabilir.

Sütür kapanmasının zamanlaması hem sütura özgü biyolojik farklılıklar hem de bireysel gelişimsel varyasyonlar nedeniyle heterojendir. Klinik ve radyolojik açıdan en dikkat çekici örnek metopik süturdur. Metopik sütür, diğer büyük kalvaryal sütürlardan farklı olarak erken çocukluk döneminde fizyolojik olarak kapanma eğilimi gösteren tek majör süturdur. Üç boyutlu bilgisayarlı tomografi rekonstrüksiyonlarına dayalı geniş seriler, metopik sütür füzyonunun bazı bireylerde yaşamın ilk aylarında başlayabildiğini ve birçok vakada ilk yıl içinde tamamlanabildiğini göstermiştir (Vu ve ark., 2001). Bu bulgu, erken metopik kapanmanın her zaman patolojik bir süreç olmadığını ve trigonocephaly gibi karakteristik kraniyal deformasyon bulguları olmadan yalnızca radyolojik füzyon görüntüsüne dayanarak metopik sinostoz tanısı konamayacağını açıkça ortaya koymaktadır. Daha yeni klinik ve nöroşirürjik değerlendirmeler de metopik sütünun fizyolojik kapanma zamanlamasının geniş bir varyasyon aralığına sahip olduğunu ve çoğu sağlıklı çocukta kapanmanın ilk yıl içinde tamamlandığını doğrulamaktadır (Vinchon, 2019). Buna karşılık sagittal, koronal ve lambdoid süturlar, normal gelişim sürecinde erken postnatal dönemde kapanmaz; bu süturlar genellikle çocukluk, ergenlik ve hatta erişkinlik boyunca histolojik veya morfolojik olarak izlenebilir. Gerçekten de erişkin bireylerde bile sütür obliterasyonunun tam ve homojen olmadığı, sütür hattının parsiyel açıklık veya varyasyonel ossifikasyon paternleri gösterebildiği bilinmektedir (Persing, 2008; Wang ve ark., 2012). Bu durum, sütür kapanmasının yalnızca kronolojik yaşın bir fonksiyonu olmadığını, genetik faktörler, lokal mekanik kuvvetler ve gelişimsel biyoloji arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucu olduğunu göstermektedir. Bu gelişimsel çerçeve, süturların yalnızca embriyolojik kalıntılar değil, nörokranial büyümenin aktif düzenleyicileri olduğunu ortaya koyar. Sütür açıklığının korunması, beynin hacimsel genişlemesine doğrudan izin verirken, sütür füzyonu bu büyüme potansiyelini sınırlar ve kraniyal morfolojiyi yeniden şekillendirir. Dolayısıyla sütür biyolojisi, nörokranial gelişimin pasif bir sonucu değil, aksine bu gelişimin aktif bir belirleyicisidir.

### **MİKROSKOBİK DÜZEYDE SÜTURUN BİLEŞENLERİ VE YAPISI**

Mikroskopik düzeyde bir kraniyal sütür, basit bir fibröz bağlantıdan çok daha fazlasını temsil eden, mekânsal olarak organize olmuş ve işlevsel açıdan uzmanlaşmış bir büyüme kompleksidir. Bu kompleks, üç temel yapısal bileşen üzerinden kavramsallaştırılabilir: karşılıklı yerleşmiş iki kemik yüzeyi (*osteogenic fronts* veya *bone fronts*), bu yüzeyleri ayıran fibröz bağ dokusu ve bu dokunun içinde ve çevresinde yer alan osteoprogenitör hücre popülasyonu. Kemik yüzeyleri boyunca osteoblastik aktivite yoğunlaşmış olup, burada osteoid matriks sentezi ve mineralizasyon aktif olarak devam eder. Buna karşılık, sütür aralığının merkezi kısmı daha düşük derecede farklılaşmış, proliferatif kapasitesi yüksek hücrelerden oluşur ve bu bölge sütünun büyüme potansiyelinin korunmasında kritik rol oynar. Bu nedenle sütür hattı, kemik üretiminin gerçekleştiği osteojenik cephele ile proliferatif hücre rezervuarı arasında fonksiyonel bir geçiş zonu oluşturur (Opperman, 2000; Rice ve ark., 2003). Histolojik olarak sütür dokusu, yoğun kollajen liflerinden oluşan fibröz bir matriks içinde organize olmuş fibroblast benzeri hücreler, mezenkimal progenitör hücreler, farklılaşmakta olan osteoblastlar ve vasküler elemanlar içerir. Bu vasküler ağ, yalnızca metabolik gereksinimleri karşılamakla kalmaz, aynı zamanda osteojenik hücre farklılaşmasını düzenleyen büyüme faktörlerinin taşınmasında da rol oynar. Osteoblastlar kemik kenarlarında tek sıra halinde dizilerek osteoid matriksi salgılamakla kalmaz, daha merkezde bulunan hücreler proliferatif özelliklerini koruyarak sütünun açık kalmasını sağlar. Bu mekânsal organizasyon, sütür açıklığının pasif bir boşluk değil, sürekli yenilenen ve biyolojik olarak aktif bir doku olduğunu açıkça ortaya koyar (Opperman, 2000; Mao ve ark., 2003).

Sütür biyolojisinin düzenlenmesi yalnızca lokal hücrel süreçlerle sınırlı değildir; aksine bu yapı, dura mater, periost ve çevre bağ dokularından gelen moleküler sinyallerle sıkı biçimde entegre edilmiş bir gelişimsel sistemin parçasıdır. Özellikle dura materin sütür gelişimi üzerindeki etkisi deneysel çalışmalarla açık biçimde gösterilmiştir. Dura materden salgılanan büyüme faktörleri, osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını doğrudan etkileyerek sütür açıklığının korunmasında veya kapanmasında belirleyici rol oynar. Deneysel modellerde dura mater ile sütür arasındaki temasın ortadan kaldırılması, osteojenik aktivitenin azalmasına ve sütür gelişiminin bozulmasına neden olmuştur; bu bulgu, dura materin sütür biyolojisinde aktif bir düzenleyici olduğunu göstermektedir (Opperman ve ark., 1995; Rice ve ark., 2003).

Moleküler düzeyde sütür homeostazı, osteojenik farklılaşmayı ve hücre proliferasyonunu düzenleyen birden fazla sinyal yolunun koordineli etkileşimi ile kontrol edilir. Bunlar arasında özellikle fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) ailesi, bone morphogenetic protein (BMP) sinyal yolları ve TWIST, MSX2 ve RUNX2 gibi transkripsiyon faktörleri kritik rol oynar. FGFR sinyalizasyonu osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasının önemli bir düzenleyicisidir; bu yolaktaki mutasyonlar osteoblast farklılaşmasını hızlandırarak sütür dokusunun erken ossifikasyonuna yol açabilir. Benzer şekilde BMP ve TGF- $\beta$  ailesi üyeleri, osteojenik farklılaşmanın zamanlamasını ve yoğunluğunu düzenleyerek sütür açıklığının korunmasında veya kapanmasında rol oynar. Bu moleküler düzeneklerin hassas dengesi, sütürün büyüme kapasitesinin sürdürülebilmesi için gereklidir; bu dengenin bozulması ise kraniyosinostoz patogenezinin temel biyolojik mekanizmasını oluşturur (Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Twigg & Wilkie, 2015; Wilkie ve ark., 2017). Son yıllarda yapılan çalışmalar, sütür dokusunun yalnızca diferansiye hücrelerden değil, aynı zamanda uzun süreli proliferatif kapasiteye sahip iskelet kök hücrelerini de içeren bir niş barındırdığını göstermiştir. Özellikle Gli1 ve Axin2 gibi belirteçlerle tanımlanan sütür kök hücre popülasyonlarının, kalvaryal büyüme ve sütür açıklığının korunmasında merkezi rol oynadığı deneysel olarak ortaya konmuştur. Bu hücre popülasyonları, osteoblastlara farklılaşarak kemik büyümesine katkıda bulunurken aynı zamanda sütür açıklığını sürdürecektir proliferatif rezervi de sağlar. Bu bulgular, sütürün yalnızca kemik büyümesinin gerçekleştiği bir sınır değil, aynı zamanda uzun süreli büyüme kapasitesini sürdüren bir kök hücre nişi olduğunu göstermektedir (Zhao ve ark., 2015; Wilkie ve ark., 2017).

## **SÜTURAL VARYASYONLAR**

Kraniyal süturlar, nörokranyal büyümenin aktif biyolojik arayüzleri olmalarının yanı sıra, insan kafatası anatomisinde dikkate değer derecede geniş bir morfolojik varyasyon spektrumu sergiler. Bu varyasyonlar, hem normal anatomik çeşitliliğin bir parçası olarak hem de bazı gelişimsel, genetik veya metabolik durumların morfolojik göstergeleri olarak karşımıza çıkabilir. Bu nedenle sütural varyasyonların doğru tanımlanması, yalnızca anatomik tanımlama açısından değil, aynı zamanda klinik değerlendirme, radyolojik yorumlama, adli antropoloji ve biyoarkeolojik analiz açısından da kritik öneme sahiptir. Özellikle gelişimsel süreçte sütür biyolojisini etkileyen faktörlerin çeşitliliği göz önüne alındığında, bu varyasyonların çoğu, patolojik süreçlerden ziyade sütür gelişiminin biyolojik plastisitesinin bir yansıması olarak değerlendirilmelidir (Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Bellary ve ark., 2013).

## **METOPİZM (PERSİSTAN METOPİK SÜTUR)**

Metopik sütür, frontal kemiğin embriyolojik olarak iki ayrı ossifikasyon merkezinden gelişmesi sonucu oluşur ve doğumdan sonra bu iki frontal yarının birleşmesi ile kapanır. Diğer majör kalvaryal süturlardan farklı olarak metopik sütür, fizyolojik olarak erken postnatal dönemde kapanma eğilimindedir. Bununla birlikte, bazı bireylerde bu sütür erişkin yaşa kadar tamamen kapanmayabilir; bu durum metopizm veya persistan metopik sütür olarak adlandırılır. Metopizmin prevalansı popülasyonlar arasında önemli farklılıklar gösterebilir ve çeşitli osteolojik serilerde yaklaşık %1 ile %10 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (Hauser & De Stefano, 1989; Persing, 2008).

Metopizmin klinik açıdan en önemli yönü, patolojik metopik sinostozdan ayırt edilmesidir.

Metopik sinostoz, frontal kemiklerin erken füzyonuna bağlı olarak trigonocephaly olarak bilinen karakteristik üçgensel kafa şekline neden olurken, metopizmde frontal kemik morfolojisi genellikle normaldir ve orbital deformasyon veya frontal daralma gözlenmez. Bu nedenle tanı yalnızca sütün hattının varlığı veya yokluğuna değil, tüm frontal kemik morfolojisinin ve orbital konfigürasyonun değerlendirilmesine dayanmalıdır (Vu ve ark., 2001; Vinchon, 2019). Embriyolojik açıdan metopizmin, frontal kemik ossifikasyon merkezlerinin füzyon zamanlamasındaki varyasyonları yansıttığı düşünülmektedir ve bu durum genetik faktörler, mekanik büyüme kuvvetleri ve sütün biyolojisini düzenleyen moleküler sinyaller arasındaki etkileşimlerin bir sonucu olabilir (Morriss-Kay & Wilkie, 2005).

### **WORMIAN KEMİKLER (SUTURAL OSSİCLES)**

Wormian kemikler, sütün hatları içinde veya sütün kesişim bölgelerinde gelişen küçük, aksesuar kemik segmentleridir. Bu kemikler ilk olarak Danimarkalı anatomist Ole Worm tarafından tanımlanmış olup, genellikle düzensiz şekilli ve değişken büyüklüktedir. Wormian kemikler en sık lambdoid sütün boyunca ve özellikle lambdoid-sagittal kesişim bölgesinde (lambda) görülür, ancak koronal, sagittal ve squamous süturlarda da bulunabilirler (Bellary ve ark., 2013).

Embriyolojik olarak wormian kemiklerin, sütün hattı boyunca gelişen ek ossifikasyon merkezlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Normal kalvaryal gelişimde ossifikasyon merkezleri belirli bölgelerde sınırlı kalırken, bazı durumlarda bu süreç daha fazla sayıda ve daha küçük ossifikasyon odaklarının oluşmasına yol açabilir. Bu durum, sütün hattında birden fazla bağımsız kemik segmentinin gelişmesi ile sonuçlanır. Wormian kemiklerin oluşumunda mekanik faktörlerin önemli rol oynadığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Özellikle kalvaryal büyüme sırasında oluşan gerilim kuvvetlerinin sütün hattında yeni ossifikasyon merkezlerinin ortaya çıkmasını tetikleyebileceği öne sürülmektedir (Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Bellary ve ark., 2013).

Wormian kemikler çoğu zaman normal anatomik varyasyon olarak değerlendirilse de bazı patolojik durumlarla ilişkili olarak daha sık veya daha fazla sayıda görülebilir. Özellikle osteogenesis imperfecta, hipotiroidizm, rickets ve bazı kraniyosinostoz sendromlarında wormian kemik sayısında belirgin artış bildirilmiştir. Bununla birlikte, wormian kemiklerin varlığı tek başına patolojik bir durumun göstergesi değildir; tanısal değeri ancak klinik ve morfolojik bağlam içinde değerlendirildiğinde anlam kazanır (Bellary ve ark., 2013; Wilkie ve ark., 2017).

### **İNKA KEMİĞİ (OS INCAE, İTERPARIETAL BONE)**

İnka kemiği, oksipital kemiğin interparietal bölümünün ayrı bir ossifikasyon birimi olarak kalması sonucu ortaya çıkan anatomik bir varyasyondur. Normal gelişimde oksipital kemik, supraoccipital ve interparietal bileşenlerin birleşmesi ile tek bir kemik haline gelir. Ancak bazı bireylerde bu birleşme tam olarak gerçekleşmez ve interparietal segment ayrı bir kemik olarak kalır. Bu durum, özellikle lambdoid sütün üst kısmında yer alan üçgen veya çok parçalı kemik segmentleri şeklinde gözlenir (Clarkson ve ark., 2025).

İnka kemiği, özellikle Güney Amerika yerli popülasyonlarında daha yüksek prevalans göstermesi nedeniyle antropolojik literatürde özel bir ilgi görmüştür. Bununla birlikte, bu varyasyon dünya genelindeki farklı popülasyonlarda da gözlenebilir. İnka kemiğinin klinik önemi, özellikle travmatik kırıklarla karıştırılma potansiyelidir. Radyolojik görüntüleme bu varyasyonun doğru tanımlanması, yanlış travma tanılarının önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (Persing, 2008; Clarkson ve ark., 2025). Embriyolojik açıdan bu varyasyon, oksipital kemiğin ossifikasyon merkezlerinin füzyon zamanlamasındaki değişikliklerle ilişkilidir ve bu süreç, hem genetik hem de gelişimsel faktörlerden etkilenebilir. İnka kemiği, kraniyal gelişimin modüler doğasının ve ossifikasyon merkezlerinin bağımsız gelişim potansiyelinin açık bir göstergesidir.

### **AKSESUAR SUTURAL OSSİKÜLLER VE DİĞER VARYASYONLAR**

Sütün hatları boyunca görülen küçük kemik segmentleri, genel olarak aksesuar sutural ossiküller olarak adlandırılır ve çoğu zaman wormian kemik spektrumunun bir parçası olarak değerlendirilir. Bu ossiküller, koronal, lambdoid veya sagittal sütün boyunca izlenebilir ve genellikle birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen boyutlara sahiptir.

Bu yapıların oluşumu, ossifikasyon merkezlerinin bölünmesi veya ek ossifikasyon odaklarının gelişmesi ile ilişkilidir (Bellary ve ark., 2013). Bu varyasyonların tanınması özellikle radyolojik değerlendirmede önemlidir, çünkü bu kemik segmentleri bazen fraktür hatları ile karıştırılabilir. Aksesuar ossiküller genellikle düzgün kenarlı ve sütur hattına paralel yerleşim gösterirken, travmatik kırıklar düzensiz ve keskin kenarlı olma eğilimindedir. Bu morfolojik farklılıkların doğru tanımlanması, klinik tanının doğruluğu açısından kritik öneme sahiptir (Persing, 2008).

### **SÜTURAL VARYASYONLARIN BİYOLOJİK VE KLİNİK ÖNEMİ**

Sütural varyasyonlar, kraniyal gelişimin biyolojik plastisitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bu varyasyonlar, ossifikasyon merkezlerinin gelişimsel dinamikleri, mekanik büyüme kuvvetleri ve genetik faktörlerin etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çoğu varyasyon klinik açıdan benign olmakla birlikte, bazı durumlarda altta yatan gelişimsel veya genetik bozuklukların morfolojik ipuçlarını sağlayabilir.

Bu nedenle sütural varyasyonların değerlendirilmesi, yalnızca anatomik bir tanımlama süreci değil, aynı zamanda kraniyal gelişimin biyolojik ve patolojik süreçlerinin anlaşılması açısından önemli bir araçtır. Klinik, radyolojik ve osteolojik değerlendirmelerin entegrasyonu, bu varyasyonların doğru yorumlanmasını ve patolojik durumların güvenilir biçimde tanımlanmasını mümkün kılar.

### **KRANIYOSİNOSTOZ**

Kraniyosinostoz, bir veya daha fazla kraniyal süturun normal gelişimsel zamanlamasından önce ve patolojik biçimde ossifiye olarak füzyona uğraması ile karakterize edilen bir gelişimsel anomalidir. Bu süreç, nörokranial büyümenin biyolojik temelini oluşturan sütur homeostazının bozulması anlamına gelir. Normal gelişimde süturlar, büyüyen beynin oluşturduğu ekspansiyon kuvvetlerine yanıt verebilecek esneklikte fibröz büyüme arayüzleri olarak işlev görür. Kraniosinostozda ise bu büyüme arayüzü kemikleşerek ortadan kalkar ve ilgili süturun büyümeye katkı sağlayan osteojenik kapasitesi kaybolur. Ancak bu durum nörokranial büyümeyi tamamen durdurmaz; aksine büyümenin yönünü değiştirir. Virchow tarafından 19. yüzyılda tanımlanan temel biyomekanik prensibe göre, bir süturun erken kapanması o sütura dik eksenindeki büyümeyi sınırlar, buna karşılık açık kalan süturlar boyunca kompanse edilebilir büyüme artar. Sonuç olarak ortaya çıkan kraniyal morfoloji, kapanan süturun anatomik konumuna bağlı olarak sistematik ve öngörülebilir bir deformasyon paterni sergiler (Johnson & Wilkie, 2011; Flaherty ve ark., 2016).

Kraniyosinostoz patogenezi, hücre düzeyinde osteoblast proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu arasındaki dengenin bozulması ile ilişkilidir. Normal koşullarda sütur hattında bulunan osteoprogenitör hücrelerin bir kısmı proliferatif kapasitesini koruyarak süturun açık kalmasını sağlar. Kraniosinostozda ise bu hücre popülasyonunun erken ve aşırı osteoblastik farklılaşması, sütur dokusunun hızla kemikleşmesine yol açar. Bu süreç genellikle fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), bone morphogenetic protein (BMP) ve RUNX2 gibi osteojenik düzenleyici yolların aktivitesindeki değişikliklerle ilişkilidir. Özellikle FGFR gen ailesindeki mutasyonlar, osteoblast farklılaşmasını hızlandırarak sütur füzyonunun moleküler temelini oluşturur (Twigg & Wilkie, 2015; Wilkie ve ark., 2017).

Klinik açıdan kraniyosinostoz iki ana kategoriye ayrılır: non-sendromik (izole) ve sendromik kraniyosinostoz. Non-sendromik form, tüm vakaların yaklaşık %70–85'ini oluşturur ve genellikle tek bir süturun izole füzyonu ile karakterizedir. Bu formda genetik katkılar mevcut olmakla birlikte, çevresel faktörler ve epigenetik düzenekler de rol oynayabilir. Buna karşılık sendromik kraniyosinostoz, genellikle birden fazla süturun etkilenmesi ve eşlik eden kraniofasiyal, nörolojik veya sistemik anomaliler ile karakterizedir. Sendromik formlar çoğunlukla FGFR2, FGFR3, TWIST1 ve EFN1 gibi genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir ve bu genlerin osteojenik hücre farklılaşması üzerindeki etkileri sütur biyolojisinin moleküler kontrol mekanizmalarını doğrudan etkiler (Johnson & Wilkie, 2011; Twigg & Wilkie, 2015; Wilkie ve ark., 2017).

Kraniyosinostozun morfolojik sonuçları, füzyona uğrayan süturun anatomik konumuna bağlı olarak değişir. En sık görülen form sagittal sinostozdur ve tüm kraniyosinostoz vakalarının yaklaşık %40–60'ını oluşturur. Sagittal süturun erken kapanması, parietal kemiklerin lateral yönde genişlemesini engeller.

Buna karşılık kompensatuar büyüme anteroposterior yönde artar ve sonuç olarak uzun ve dar bir kafatası şekli olan scaphocephaly ortaya çıkar. Bu deformasyon, biparietal çapın azalması ve fronto-okspital uzunluğun artması ile karakterizedir (Johnson & Wilkie, 2011; Flaherty ve ark., 2016).

Metopik sütünun erken kapanması trigonocephaly olarak adlandırılan karakteristik bir deformasyona neden olur. Bu durumda frontal kemiklerin lateral genişlemesi sınırlanır ve alın bölgesi üçgensel bir şekil alır. Bu deformasyon sıklıkla hipotelorizm, orbital daralma ve frontal kemiklerin median hattında belirgin bir kemik çıkıntısı ile ilişkilidir. Metopik sütünun fizyolojik olarak erken kapanabilen tek majör sütün olması nedeniyle, patolojik metopik sinostoz tanısı yalnızca sütün füzyonuna dayanarak değil, tüm kraniyal morfoloji ve orbital yapıların dikkatli değerlendirilmesi ile konulmalıdır (Vu ve ark., 2001; Vinchon, 2019).

Koronal sütünun tek taraflı füzyonu anterior plagiosefali olarak bilinen asimetric kraniyal deformasyona yol açar. Bu durumda etkilenen tarafta frontal kemik büyümesi kısıtlanırken, karşı tarafta kompensatuar genişleme meydana gelir. Sonuç olarak frontal asimetri, orbital deformasyon ve yüz iskeletinde rotasyonel değişiklikler ortaya çıkar. Koronal sütünun bilateral füzyonu ise brakiosefali olarak adlandırılan kısa ve geniş kafatası morfolojisine neden olur. Bu durumda anteroposterior büyüme sınırlanır ve kafatası genişlik yönünde genişler (Johnson & Wilkie, 2011).

Lambdoid sinostoz, kraniyosinostozun en nadir formlarından biridir ve posterior plagiosefali ile karakterizedir. Ancak klinik pratikte bu durumun en önemli yönü, deformasyonel plagiosefali ile ayırıcı tanıdır. Deformasyonel plagiosefali, sütün füzyonu olmaksızın dış mekanik kuvvetlerin etkisiyle ortaya çıkan şekil değişikliğidir ve sütün biyolojisi normaldir. Buna karşılık lambdoid sinostozda sütün füzyonu mevcuttur ve kompensatuar büyüme paternleri farklıdır. Bu nedenle radyolojik değerlendirme ve klinik morfolojik analiz, doğru tanı için kritik öneme sahiptir (Badve ve ark., 2013).

Kraniyosinostozun klinik önemi yalnızca kraniyal morfoloji ile sınırlı değildir. Erken sütün füzyonu, nörokranyal hacmin genişleme kapasitesini sınırlayarak intrakraniyal basınç artışına neden olabilir. Bu durum, özellikle çoklu sütün sinostozlarında nörolojik gelişimi etkileyebilir ve görme bozuklukları, bilişsel gelişim gecikmeleri ve nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Bununla birlikte, tek sütün sinostozlarında nörolojik etkiler daha sınırlı olabilir ve morfolojik deformasyon genellikle en belirgin klinik bulgudur (Johnson & Wilkie, 2011; Flaherty ve ark., 2016). Kraniyosinostoz, nörokranyal büyümenin biyolojik mekanizmalarının bozulmasının doğrudan morfolojik sonucudur. Bu durum, sütünların yalnızca anatomik sınırlar değil, aynı zamanda nörokranyal büyümenin aktif düzenleyicileri olduğunu açıkça göstermektedir. Kraniyosinostozda ortaya çıkan kraniyal deformasyonlar rastgele değil, büyümenin biyomekanik ve gelişimsel prensiplerine uygun olarak ortaya çıkan deterministik yapılarıdır. Bu nedenle kraniyosinostoz hem gelişimsel biyolojinin hem de klinik anatominin temel ilkelerini anlamak açısından önemli bir model sunmaktadır.

## SENDROMİK KRANİYOSİNOSTOZLAR

Sendromik kraniyosinostozlar, kraniyal sütünların erken füzyonuna ek olarak kraniyofasiyal, nörolojik ve sıklıkla iskelet sisteminin diğer bileşenlerini de etkileyen sistemik gelişimsel bozukluklar grubunu oluşturur. Bu sendromların patogeneğinde merkezi rol oynayan biyolojik eksen, osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenleyen fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR) ve bunlarla etkileşen transkripsiyon faktörleri ve sinyal yollarıdır. FGFR ailesi (özellikle FGFR1, FGFR2 ve FGFR3), kraniyal sütün homeostazının korunmasında kritik rol oynayan tirozin kinaz reseptörlerini kodlar. Bu reseptörlerin aktivasyon düzeyi, osteoprogenitör hücrelerin proliferatif durumda kalması ile osteoblastlara farklılaşması arasındaki dengeyi belirler. Bu sistemde meydana gelen kazanç-fonksiyon (gain-of-function) mutasyonları, osteoblast farklılaşmasını hızlandırarak sütün dokusunun erken ossifikasyonuna yol açar ve kraniyosinostozun moleküler temelini oluşturur (Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Twigg & Wilkie, 2015; Wilkie ve ark., 2017).

Sendromik kraniyosinostozların önemli bir özelliği, yalnızca kalvaryal büyümeyi değil, aynı zamanda kraniyofasiyal kompleksin genel gelişimini etkilemesidir. Bu durum, özellikle orta yüz (midface), orbital kompleks ve kraniyal taban gelişiminde belirgin morfolojik değişikliklere yol açar. Bunun nedeni, bu anatomik bölgelerin embriyolojik olarak nöral krest kökenli mezenşimden gelişmesi ve FGFR sinyalizasyonunun bu hücre popülasyonlarının proliferasyonu ve farklılaşmasında kritik rol oynamasıdır (Morriss-Kay & Wilkie, 2005).

### **APERT SENDROMU**

Apert sendromu, sendromik kraniyosinostozların en iyi karakterize edilmiş formlarından biridir ve klasik olarak bilateral koronal sinostoz, orta yüz hipoplazisi ve kompleks el-ayak sindaktilisi ile karakterizedir. Bu sendrom, FGFR2 geninde meydana gelen spesifik nokta mutasyonları ile ilişkilidir. En sık gözlenen mutasyonlar Ser252Trp ve Pro253Arg substitüsyonlarıdır ve bu mutasyonlar FGFR2 reseptörünün ligand bağlanma özgülüğünü değiştirerek reseptör aktivitesinin artmasına yol açar. Sonuç olarak osteoblast diferansiyasyonu hızlanır ve sütür füzyonu erken dönemde gerçekleşir (Wilkie ve ark., 1995).

Apert sendromunun kraniyofasiyal fenotipi karakteristiktir. Bilateral koronal sinostoz sonucu brakiosefali gelişir ve kafatası vertikal yönde kompansatuar büyüme göstererek turribrakiosefali olarak adlandırılan morfoloji ortaya çıkabilir. Orta yüz hipoplazisi, maksillanın geride konumlanmasına neden olur ve bu durum relatif mandibular prognatizm görünümüne yol açar. Orbital kavitenin sığ olması nedeniyle proptozis sıklıkla gözlenir. Bunun yanı sıra sindaktili, Apert sendromunun ayırt edici özelliklerinden biridir ve el ile ayakta kompleks kemik füzyonları şeklinde ortaya çıkar (Wilkie ve ark., 1995; Twigg & Wilkie, 2015).

### **CROUZON SENDROMU**

Crouzon sendromu, sendromik kraniyosinostozların en sık görülen formlarından biridir ve FGFR2 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Apert sendromundan farklı olarak, Crouzon sendromunda ekstremite anomalileri genellikle bulunmaz. Bu sendromda kraniyosinostoz çoğunlukla koronal süturları etkiler, ancak sagittal ve lambdoid süturlar da etkilenebilir. Bu durum, kafatası büyümesinin anormal yönlerde yeniden organize olmasına neden olur (Park ve ark., 1995; Johnson & Wilkie, 2011). Crouzon sendromunun en belirgin özelliklerinden biri orta yüz hipoplazisidir. Maksillanın yetersiz gelişimi, orbital kavitenin sığ kalmasına ve buna bağlı olarak proptozise neden olur. Ayrıca nazal köprü düzleşmesi, frontal bossing ve relatif mandibular prognatizm sıklıkla gözlenir. Bu morfolojik değişiklikler yalnızca estetik bir sorun oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda hava yolu obstrüksiyonu, görme problemleri ve dental maloklüzyon gibi fonksiyonel komplikasyonlara da yol açabilir (Johnson & Wilkie, 2011; Forrest & Hopper, 2013).

### **MUENKE SENDROMU**

Muenke sendromu, FGFR3 genindeki spesifik bir nokta mutasyonu (Pro250Arg) ile ilişkili olup, sendromik kraniyosinostozların nispeten daha hafif fenotipik spektrumuna sahip formlarından biridir. Bu sendrom sıklıkla uniconal sinostoz ile karakterizedir ve buna bağlı olarak anterior plagiosefali gelişir. Bununla birlikte, bilateral koronal sinostoz vakaları da bildirilmiştir (Muenke ve ark., 1997; Wilkie ve ark., 2017). Muenke sendromunun fenotipi diğer FGFR-ilişkili sendromlara kıyasla daha değişken olabilir. Bazı bireylerde yalnızca hafif kraniyofasiyal asimetri gözlenirken, diğerlerinde daha belirgin kraniyal deformasyonlar ortaya çıkabilir. İşitme kaybı, bu sendromda nispeten sık bildirilen ek bulgulardan biridir ve temporal kemik gelişimindeki değişikliklerle ilişkili olabilir (Wilkie ve ark., 2017).

### **SAETHRE-CHOTZEN SENDROMU**

Saethre-Chotzen sendromu, TWIST1 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve FGFR-ilişkili sendromlardan farklı bir moleküler mekanizmaya sahiptir. TWIST1, osteoblast farklılaşmasını düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür ve bu genin fonksiyon kaybı mutasyonları, osteojenik hücre farklılaşmasının anormal düzenlenmesine yol açar (el Ghouzzi ve ark., 1997; Johnson & Wilkie, 2011). Bu sendrom genellikle koronal sinostoz ile karakterizedir ve sıklıkla unilaterale tutulum gösterir. Yüz asimetrisi, düşük saç çizgisi, pitozis ve küçük kulak anomalileri sık gözlenen bulgular arasındadır. Apert ve Crouzon sendromlarına kıyasla fenotip genellikle daha hafiftir, ancak yine de kraniyofasiyal gelişim üzerinde belirgin etkiler oluşturabilir (Johnson & Wilkie, 2011).

### **KLİNİK VE GELİŞİMSEL SONUÇLAR**

Sendromik kraniyosinostozlarda klinik tablo yalnızca kraniyal deformasyonlarla sınırlı değildir. Erken sütür füzyonu, intrakraniyal basınç artışı riskini artırabilir ve bu durum beyin gelişimini etkileyebilir.

Ayrıca orbital deformasyonlar görme problemlerine, maksiller hipoplazi hava yolu obstrüksiyonuna ve dental anomalilere neden olabilir. Bu nedenle sendromik kraniyosinostozların yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve nöroşirürji, kraniyofasiyal cerrahi, genetik, oftalmoloji ve pediatri uzmanlarının birlikte çalışmasını gerektirir (Mathijssen, 2015; Forrest & Hopper, 2013).

Genetik tanı yöntemlerindeki gelişmeler, sendromik kraniyosinostozların erken tanısını ve sınıflandırılmasını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. Yeni nesil dizileme teknikleri, kraniyosinostoz ile ilişkili genlerin hızlı ve güvenilir şekilde analiz edilmesini mümkün kılmakta ve bu durum hem tanısal doğruluğu artırmakta hem de genetik danışmanlık süreçlerini geliştirmektedir (Wilkie ve ark., 2017). Yani sendromik kraniyosinostozlar, sütür biyolojisini düzenleyen moleküler mekanizmaların bozulmasının sistemik sonuçlarını temsil eder. Bu sendromlar, kraniyal gelişimin genetik ve hücrel kontrol mekanizmalarını anlamak açısından önemli bir model oluşturmakta ve kraniyofasiyal gelişimin moleküler temellerine ilişkin önemli bilgiler sağlamaktadır.

### **TANI SÜRECİ: KLİNİK VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER**

Kraniyosinostoz tanısı, yalnızca tek bir gözlem veya görüntüleme bulgusuna dayanarak değil, klinik morfoloji, fizik muayene ve radyolojik değerlendirmelerin birlikte yorumlanmasıyla konulur. Bu çok katmanlı yaklaşım, kraniyal büyümenin biyolojik ve morfolojik dinamiklerini doğru biçimde değerlendirebilmek için gereklidir. Tanı sürecinin ilk ve en kritik bileşeni klinik değerlendirmedir. Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde kafatası şekli, büyüme yönü ve simetrisi dikkatle incelenmelidir. Kraniyosinostozda ortaya çıkan kafa şekli deformasyonları rastgele değildir; her süturun erken kapanması, o süturun anatomik konumuna özgü karakteristik bir morfolojik patern üretir. Örneğin sagittal sinostozda uzun ve dar bir kafatası (dolikosefali/scaphocephaly), metopik sinostozda üçgensel alın yapısı (trigonocephaly) ve uniconal sinostozda belirgin frontal ve orbital asimetri gözlenir. Bu morfolojik örüntüler, sütür biyolojisinin doğrudan mekanik sonuçlarıdır ve klinik tanının temelini oluşturur (Johnson & Wilkie, 2011; Flaherty ve ark., 2016).

Fizik muayene sırasında sütür hatlarının palpasyonu önemli bilgiler sağlar. Normal gelişimde sütür hattı boyunca esnek fibröz bir yapı hissedilirken, kraniyosinostozda bu bölgede kemikleşmeye bağlı olarak sertleşme ve belirginleşme (ridging) saptanabilir. Bununla birlikte sütür hattında palpabl bir çıkıntının varlığı tek başına tanı koydurucu değildir, çünkü normal sütür gelişimi sırasında da geçici palpabl değişiklikler görülebilir. Bu nedenle palpasyon bulguları, kafa şekli morfolojisi ve büyüme örüntüsü ile birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıca baş çevresi ölçümleri ve büyüme eğrilerinin takibi, kraniyal büyümenin normal sınırlar içinde olup olmadığını belirlemek açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle çoklu sütür sinostozlarında baş çevresi büyümesinin sınırlanması, intrakraniyal basınç artışı riskinin erken bir göstergesi olabilir (Mathijssen, 2015).

Radyolojik değerlendirme, kraniyosinostoz tanısının doğrulanmasında temel araçtır. Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT), özellikle üç boyutlu rekonstrüksiyon teknikleri ile birlikte, kraniyal süturların morfolojik değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. BT görüntüleme, sütür hattının ossifiye olup olmadığını doğrudan göstermenin yanı sıra, kraniyal kemiklerin kompensatuar büyüme paternlerini ve kafatası morfolojisini ayrıntılı biçimde ortaya koyar. Üç boyutlu rekonstrüksiyonlar, özellikle cerrahi planlama açısından büyük önem taşır ve kraniyal deformasyonun mekânsal organizasyonunun doğru biçimde anlaşılmasını sağlar (Badve ve ark., 2013). Bununla birlikte, pediatrik hastalarda radyasyon maruziyetinin uzun dönem riskleri göz önünde bulundurularak BT kullanımının dikkatle planlanması gerekir. Bu nedenle radyolojik değerlendirme, klinik bulguların güçlü biçimde kraniyosinostozu düşündürdüğü durumlarla sınırlı tutulmalı ve gereksiz görüntülemekten kaçınılmalıdır (Mathijssen, 2015).

Son yıllarda ultrasonografi, özellikle yenidoğan döneminde sütür değerlendirmesinde yardımcı bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ultrasonografi, sütür hattındaki fibröz dokunun varlığını veya yokluğunu non-invaziv biçimde değerlendirme olanağı sunar ve radyasyon içermemesi nedeniyle erken tarama amacıyla avantajlıdır. Bununla birlikte, ultrasonografinin doğruluğu operatör deneyimine bağlıdır ve kompleks vakalarda BT ile doğrulama gerekebilir (Badve ve ark., 2013). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise doğrudan sütür değerlendirmesi için rutin olarak kullanılmaz, ancak intrakraniyal yapıların ve olası eşlik eden beyin anomalilerinin değerlendirilmesinde önemli rol oynar.

Tanı sürecindeki en önemli klinik zorluklardan biri, gerçek kraniyosinostoz ile deformasyonel plagiosefali arasındaki ayrımın yapılmasıdır. Deformasyonel plagiosefali, sütün füzyonu olmaksızın dış mekanik kuvvetlerin etkisiyle ortaya çıkan bir kafa şekli varyasyonudur ve özellikle supin uyku pozisyonunun yaygınlaşması ile birlikte daha sık görülmeye başlanmıştır. Bu durumda süturlar anatomik olarak açık kalır ve kraniyal büyüme biyolojik olarak normaldir. Buna karşılık lambdoid sinostoz gibi gerçek sütün füzyonlarında büyüme paternleri belirgin biçimde farklıdır ve sütün hattında ossifikasyon mevcuttur. Bu nedenle deformasyonel plagiosefali tanısı, yalnızca görsel değerlendirmeye dayanarak değil, klinik muayene ve gerektiğinde radyolojik doğrulama ile konulmalıdır (Badve ve ark., 2013; Mathijssen, 2015).

### **TEDAVİ PRENSİPLERİ**

Kraniyosinostoz tedavisinin temel amacı yalnızca kraniyal deformitenin estetik olarak düzeltilmesi değildir; asıl hedef, nörokranyal büyümenin fizyolojik olarak devam edebilmesi için yeterli intrakraniyal hacmin sağlanması ve potansiyel nörolojik komplikasyonların önlenmesidir. Erken sütün füzyonu, kraniyal genişleme kapasitesini sınırlayarak intrakraniyal basınç artışına yol açabilir ve bu durum özellikle çoklu sütün sinostozlarında beyin gelişimini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle tedavi, kraniyal büyümenin biyomekanik kısıtlamalarını ortadan kaldırmayı ve normal gelişimsel süreçlerin devamını sağlamayı hedefler (Mathijssen, 2015).

Cerrahi tedavi, kraniyosinostoz yönetiminin temelini oluşturur ve cerrahinin zamanlaması, sinostozun tipi, şiddeti ve hastanın yaşı gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir. Erken cerrahi müdahale, özellikle yaşamın ilk yılı içinde uygulandığında, kraniyal büyümenin yeniden yönlendirilmesine ve normal gelişimsel paternlerin büyük ölçüde restore edilmesine olanak tanır. Cerrahi teknikler, basit sütün serbestleştirilmesinden (strip craniectomy) kompleks kraniofasiyal rekonstrüksiyonlara kadar geniş bir spektrumda yer alır. Bu prosedürlerin amacı, ossifiye sütün hattını ortadan kaldırarak kemik plakalarının yeniden organize olmasına ve kompensatuar büyümenin daha fizyolojik bir şekilde gerçekleşmesine olanak sağlamaktır (Forrest & Hopper, 2013; Mathijssen, 2015).

Sendromik kraniyosinostoz vakalarında tedavi daha karmaşıktır ve genellikle çok aşamalı cerrahi müdahaleler gerektirir. Bu hastalarda yalnızca kalvaryal deformasyon değil, aynı zamanda orta yüz hipoplazisi, orbital deformasyonlar ve hava yolu obstrüksiyonu gibi ek anatomik sorunlar da bulunabilir. Bu nedenle tedavi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve nöroşirürji, kraniofasiyal cerrahi, oftalmoloji, kulak burun boğaz, ortodonti ve klinik genetik uzmanlarının birlikte çalışmasını içerir. Uzun dönem takip hem kraniyal büyümenin değerlendirilmesi hem de potansiyel nörolojik ve fonksiyonel komplikasyonların erken tanınması açısından kritik öneme sahiptir (Mathijssen, 2015; Forrest & Hopper, 2013).

Cerrahi müdahalenin yanı sıra, bazı hafif deformasyonel plagiosefali vakalarında konservatif yaklaşımlar, özellikle pozisyonel tedavi ve kraniyal ortotik cihazlar (helmet therapy), etkili olabilir. Ancak gerçek kraniyosinostoz vakalarında bu yöntemler sütün füzyonunu ortadan kaldırmadığı için yeterli değildir ve cerrahi müdahale gereklidir (Mathijssen, 2015). Kısaca kraniyosinostoz tanı ve tedavisi, kraniyal büyümenin biyolojik prensiplerinin doğru anlaşılmasını gerektiren kompleks bir klinik süreçtir. Doğru tanı, klinik morfoloji, fizik muayene ve radyolojik değerlendirmelerin entegrasyonu ile konulurken, tedavi kraniyal büyümenin fizyolojik koşullar altında devam edebilmesini sağlayacak cerrahi ve multidisipliner yaklaşımları içerir. Bu yaklaşım hem nörolojik gelişimin korunmasını hem de kraniofasiyal morfolojinin fonksiyonel ve estetik olarak optimize edilmesini mümkün kılar.

### **SONUÇ**

Kafatası süturları, nörokranyal büyümenin pasif sınırları değil, aksine bu büyümenin yönünü, hızını ve mekânsal organizasyonunu aktif olarak düzenleyen biyolojik kontrol merkezleridir. Embriyolojik olarak nöral krest ve paraaksiyel mezoderm kökenli ossifikasyon alanlarının birleşim bölgelerinde konumlanan bu yapılar, osteoprogenitör hücre rezervuarı, dura mater kaynaklı sinyaller ve mekanik büyüme kuvvetlerinin etkileşimi ile işlev görür. Bu sistemin temel amacı, doğum sonrası hızla genişleyen beyin hacmine uyum sağlayabilecek bir kraniyal mimari oluşturmaktır.

Bu nedenle sütür açıklığının korunması, yalnızca anatomik bir durum değil, nörokranyal büyümenin fizyolojik olarak sürdürülebilmesi için zorunlu bir biyolojik gerekliliktir (Opperman, 2000; Morriss-Kay & Wilkie, 2005).

Kraniyosinostoz, bu büyüme sisteminin temel düzenleyici mekanizmalarının bozulmasının doğrudan sonucudur. Bu bozulma, çoğu durumda osteoblast farklılaşmasını düzenleyen genetik ve moleküler sinyal yollarındaki değişikliklerden kaynaklanır. FGFR, TWIST1 ve diğer osteojenik düzenleyici genlerde meydana gelen mutasyonlar, sütür hattındaki osteoprojenitör hücrelerin proliferasyon-diferansiyasyon dengesini değiştirerek erken ossifikasyona yol açabilir. Bu süreç, nörokranyal büyümeyi tamamen durdurmaz, ancak büyümenin yönünü değiştirerek karakteristik kraniyal morfolojilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle kraniyosinostozda gözlenen kraniyal deformasyonlar rastgele değildir; bunlar sütür biyolojisinin ve kraniyal büyümenin temel biyomekanik prensiplerinin deterministik sonuçlarıdır (Johnson & Wilkie, 2011; Twigg & Wilkie, 2015).

Kraniyosinostozun doğru değerlendirilmesi, kraniyal morfolojinin dikkatli klinik analizi ile başlar. Kafa şekli paternleri, hangi sütürün etkilendiğine dair doğrudan biyolojik ipuçları sağlar. Bununla birlikte, sütural varyasyonların geniş spektrumu göz önüne alındığında, normal anatomik varyasyon ile patolojik sütür füzyonunun ayırt edilmesi kritik öneme sahiptir. Bu ayırım, yalnızca klinik gözleme değil, aynı zamanda radyolojik görüntüleme ve gerektiğinde genetik analizlere dayanan entegre bir tanısal yaklaşım gerektirir. Modern görüntüleme teknikleri, özellikle üç boyutlu bilgisayarlı tomografi, sütür morfolojisinin ayrıntılı değerlendirilmesine olanak tanırken, genetik analizler altta yatan moleküler mekanizmaların belirlenmesini sağlar (Badve ve ark., 2013; Wilkie ve ark., 2017).

Kraniyosinostoz yönetimi, yalnızca kraniyal deformitenin düzeltilmesine yönelik estetik bir müdahale olarak değerlendirilmemelidir. Tedavinin temel amacı, nörokranyal büyümenin fizyolojik olarak devam edebilmesi için gerekli intrakraniyal hacmin sağlanması ve potansiyel nörolojik komplikasyonların önlenmesidir. Özellikle sendromik kraniyosinostoz vakalarında, kraniyal deformiteler sıklıkla orta yüz hipoplazisi, orbital deformasyonlar, hava yolu obstrüksiyonu ve nörolojik etkiler gibi daha geniş bir gelişimsel spektrumun parçasıdır. Bu nedenle tedavi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve uzun dönemli takip, optimal klinik sonuçların elde edilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Mathijssen, 2015; Forrest & Hopper, 2013).

Kraniyosinostozun anlaşılması, yalnızca klinik yönetim açısından değil, aynı zamanda insan kraniyal gelişiminin temel biyolojik prensiplerinin anlaşılması açısından da büyük önem taşır. Sütür biyolojisi, kemik büyümesinin genetik kontrolü, mekanik kuvvetlerin gelişim üzerindeki etkisi ve morfolojik varyasyonların biyolojik temeli gibi temel konuların anlaşılmasına katkı sağlar. Bu bağlamda kraniyosinostoz, kraniyal büyümenin genetik, hücrel ve biyomekanik düzenleyici mekanizmalarını incelemek için önemli bir biyolojik model sunmaktadır (Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Twigg & Wilkie, 2015).

Sonuç olarak, kafatası süturları, nörokranyal gelişimin dinamik düzenleyicileri olarak işlev görürken, kraniyosinostoz bu düzenleyici sistemin bozulmasının morfolojik ve klinik yansımasıdır. Bu durumun doğru tanımlanması ve yönetilmesi, kraniyal gelişimin biyolojik prensiplerinin bütüncül olarak anlaşılmasını gerektirir. Klinik, radyolojik ve genetik değerlendirmelerin entegrasyonu, kraniyosinostozun doğru tanısını ve etkin tedavisini mümkün kılar. Bu yaklaşım, yalnızca kraniyal morfolojinin düzeltilmesini değil, aynı zamanda nörolojik gelişimin korunmasını ve bireyin uzun dönemli fonksiyonel sağlığının güvence altına alınmasını sağlar.

#### KAYNAKÇA

- Badve, C. A., Mallikarjunappa, M. K., Iyer, R. S., Ishak, G. E., & Khanna, P. C. (2013). Craniosynostosis: Imaging review and primer on computed tomography. *Pediatric Radiology*, 43(6), 728–742.
- Bellary, S. S., Steinberg, A., Mirzayan, N., Shirak, M., Tubbs, R. S., Cohen-Gadol, A. A., & Loukas, M. (2013). Wormian bones: A review. *Clinical Anatomy*, 26(8), 922–927.
- Clarkson, M. D., Henneberg, M., & Henneberg, R. J. (2025). Human interparietal bones: Examination of existing classification schemes with an icon-like summary. *The Anatomical Record*.
- el Ghouzzi, V., Le Merrer, M., Perrin-Schmitt, F., et al. (1997). Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nature Genetics*, 15(1), 42–46.

- Flaherty, K., Singh, N., & Richtsmeier, J. T. (2016). Understanding craniosynostosis as a growth disorder. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 5(4), 429–459.
- Forrest, C. R., & Hopper, R. A. (2013). Craniofacial syndromes and surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 131(1), 86e–109e.
- Hall, B. K. (2005). *Bones and cartilage: developmental and evolutionary skeletal biology*. Elsevier.
- Hauser, G., & De Stefano, G. F. (1989). *Epigenetic variants of the human skull*. Schweizerbart
- Johnson, D., & Wilkie, A. O. M. (2011). Craniosynostosis. *European Journal of Human Genetics*, 19(4), 369–376.
- Mathijssen, I. M. J. (2015). Guideline for care of patients with the diagnoses of craniosynostosis: Working Group on Craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 26(6), 1735–1807.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2020). *The developing human: clinically oriented embryology* (Eleventh edition / Keith L. Moore, T.V.N. (Vid) Persaud, Mark G. Torchia.). Elsevier.
- Morriss-Kay, G. M., & Wilkie, A. O. M. (2005). Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis. *Nature Reviews Genetics*, 6(9), 683–695.
- Morriss-Kay, G. M., & Wilkie, A. O. M. (2005). Skull vault growth and craniosynostosis. *Nature Reviews Genetics*, 6, 683–695.
- Muenke, M., et al. (1997). FGFR3 mutation in craniosynostosis syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 60, 555–564.
- Muenke, M., Gripp, K. W., McDonald-McGinn, D. M., et al. (1997). A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 60(3), 555–564.
- Opperman, L. A. (2000). Cranial sutures as intramembranous bone growth sites. *Developmental Dynamics*, 219(4), 472–485.
- Park, W. J., Meyers, G. A., Li, X., Theda, C., Day, D., Orlow, S. J., Jones, M. C., & Jabs, E. W. (1995). Novel FGFR2 mutations in Crouzon and Jackson–Weiss syndromes show allelic heterogeneity and phenotypic variability. *Human Molecular Genetics*, 4(7), 1229–1233.
- Persing, J. A. (2008). Management considerations in craniosynostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 121, 1–11.
- Reardon, W. (2000). Craniosynostosis. Diagnosis, evaluation and management. *Journal of Medical Genetics*, 37, 727–727.
- Rice, D. P. C., Kim, H. J., & Thesleff, I. (2003). Apoptosis in murine calvarial bone and suture development. *European Journal of Oral Sciences*, 111(6), 461–469.
- Twigg, S. R. F., & Wilkie, A. O. M. (2015). A genetic-pathophysiological framework for craniosynostosis. *American Journal of Human Genetics*, 97(3), 359–377.
- Vinchon, M. (2019). The metopic suture: Natural history. *Neurochirurgie*, 65(5), 239–245.
- Vu, H. L., Panchal, J., Parker, E. E., Levine, N. S., & Francel, P. (2001). The timing of physiologic closure of the metopic suture. *Journal of Craniofacial Surgery*, 12(6), 527–532.
- Wilkie, A. O. M., et al. (1995). Apert syndrome mutations in FGFR2. *Nature Genetics*, 9, 165–172.
- Wilkie, A. O. M., Johnson, D., & Wall, S. A. (2017). Clinical genetics of craniosynostosis. *Current Opinion in Pediatrics*, 29, 622–628.
- Wilkie, A. O. M., Slaney, S. F., Oldridge, M., et al. (1995). Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nature Genetics*, 9, 165–172.

## NATURAL MODULATION OF THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH FOOD ALLERGIES IMPACT OF ALERGIPLANT

**Major Gheorghe GIURGIU**

Deniplant-Aide Sante Medical Center, Biomedicine, Bucharest, Romania

**ORCID:** 0000-0002-5449-2712

**Prof. Dr. Med. Manole COJOCARU**

Academy of Romanian Scientists, Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine, Bucharest, Romania

**ORCID:** 0000-0002-7192-7490

### **ABSTRACT**

**Background** Dysbiosis or microbial imbalance, can predispose individuals to allergies, while a balanced gut microbiome, fosters immune tolerance. The immune mechanisms involved in food allergies are complex and little is known about the possible role of the gut microbiota in the aetiopathogenesis of food allergies.

**Objective** Alergiplant could modulate the immune system through gut microbiota in food allergies. Advancing knowledge of the gut microbiome and its function in modulating the course of food allergies, might result in novel therapeutic strategies.

**Materials and methods** The evaluation of the patients was based on history and physical examination. We investigated the effect Alergiplant in patients with food allergies.

**Results** Environmental factors such as urbanisation, pollution, and dietary habits also significantly contribute to food allergies risk. It is not clear whether microbial change in food allergies is an outcome of barrier defect or the cause of barrier dysfunction and inflammation. Manipulation of the gut microbiota as a method for modifying atopy, may be attempted in many ways including avoidance of certain foods, supplementation with probiotics and prebiotics, optimising nutrient intake, minimising stress, antimicrobial therapy, correction and prevention of low stomach acid, and faecal microbiota transplantation.

**Conclusion** The resident microbiota is important in maintaining structural and functional integrity of the gut and in immune system regulation. There was an increase of the intestinal permeability reported in patients with food allergies and a reduction of the gut microbiome diversity. Modifying gut microbiome by applying Alergiplant during early years may be a preventive and therapeutic option in high risk groups.

**Keywords:** food allergies, host-microbiome interaction; immune regulation; Alergiplant

## OVERVIEW OF THE LONG-TERM CONSEQUENCES OF HEMOGLOBINOPATHIES ON GROWTH AND DEVELOPMENT IN CHILDREN IN ALBANIA IN RECENT YEARS

**Theodhor DISHO, Msc, PhD Student**

Pediatrican, Social Health Centre no.2 Korçë, ALBANIA  
Nursing Department, Faculty of Natural and Human Sciences, Fan. S. Noli University, Korçë,  
ALBANIA

**Manika KREKA, Prof**

Pediatric Department, Faculty of Medicine, University of Medicine, Tiranë, ALBANIA

### ABSTRACT

Hemoglobinopathies, particularly  $\beta$ -thalassemia and sickle cell disease, represent a major inherited health burden in Albania and pose a significant public health challenge due to their early onset and lifelong course beginning in childhood. Although advances in early diagnosis, regular blood transfusion programs, and improved supportive care have led to increased survival among affected children, the long-term consequences on growth, physical development, and neurocognitive outcomes remain considerable. This study provides an overview of the long-term impact of hemoglobinopathies on growth and developmental outcomes in Albanian children and highlights the importance of early screening, standardized long-term follow-up, multidisciplinary management, and coordinated national strategies aimed at improving quality of life. A retrospective cohort analysis was conducted on approximately 350 pediatric patients with hemoglobinopathies who are regularly followed and treated at the Mother Teresa University Hospital Center in Tirana. The findings indicate that chronic anemia, ineffective erythropoiesis, and iron overload resulting from repeated transfusions contribute significantly to impaired linear growth, delayed pubertal development, reduced bone mineral density, and endocrine dysfunction during childhood and adolescence. Furthermore, recurrent hospitalizations, chronic fatigue, and disease-related complications negatively influence cognitive development, academic performance, and psychosocial well-being. In the Albanian healthcare context, these outcomes are further affected by disparities in access to specialized care, variable adherence to iron chelation therapy, and socioeconomic challenges. Despite notable improvements in pediatric healthcare services, growth retardation and developmental delays remain prevalent, particularly in cases of delayed diagnosis or suboptimal management. These findings underscore the need for national patient registries, standardized monitoring of growth and development, and integrated pediatric care models to better address the long-term physical, cognitive, and social consequences of hemoglobinopathies and to support affected children as they transition into adulthood.

**Keywords:** Hemoglobinopathies, Transfusion, Growth, Development, Quality.

## NEURO-METABOLIC CROSSTALK IN CANCER PROGRESSION: MOLECULAR AND TRANSLATIONAL INSIGHTS INTO NEURONAL MITOCHONDRIAL TRANSFER

Ibrahim Sani DIKKO

Department of Biochemistry, Umaru Musa Yar'adua University, Katsina, Nigeria

ORCID ID: 0009-0006-1401-55117

### ABSTRACT

Recent advances in cancer biochemistry and systems biology have expanded the understanding of tumor progression beyond cancer cell-intrinsic genetic alterations to include complex interactions with the tumor microenvironment. Among emerging regulatory components, the nervous system has gained increasing attention as a dynamic modulator of tumor metabolism, growth, and metastatic dissemination. This evolving concept, termed neuro-metabolic crosstalk, highlights the ability of neuronal cells to influence cancer bioenergetics through direct metabolic support mechanisms. Accumulating experimental evidence indicates that neurons establish functional interactions with tumor cells, promoting tumor innervation and metabolic adaptation. A particularly novel discovery is the transfer of functional mitochondria from neurons to cancer cells. Mitochondria are central to cellular energy production, redox regulation, and apoptotic control; therefore, their acquisition by tumor cells represents a powerful mechanism for metabolic reprogramming. Neuronal mitochondrial transfer has been shown to enhance oxidative phosphorylation, increase ATP production, and improve metabolic flexibility under hypoxic and nutrient-limited conditions commonly observed within the tumor microenvironment. Biochemical investigations reveal that this mitochondrial exchange is facilitated through cytoskeletal remodeling, vesicle-mediated transport, and intercellular signaling pathways that promote organelle trafficking. As a consequence, recipient cancer cells exhibit enhanced survival capacity, increased migratory behavior, and elevated metastatic potential. Disruption of neuronal signaling or inhibition of mitochondrial transfer pathways has been associated with reduced tumor invasiveness and impaired metastatic spread in preclinical models, underscoring the functional significance of neuro-metabolic interactions in cancer biology. Beyond its mechanistic relevance, neuronal mitochondrial transfer carries important translational implications. Conventional anticancer therapies primarily target tumor-intrinsic metabolic pathways or immune checkpoints, often neglecting neural contributions to tumor metabolism. Targeting neuron-derived metabolic support, mitochondrial trafficking machinery, or associated signaling networks may therefore provide a complementary strategy for controlling tumor progression and overcoming therapy resistance. Furthermore, neuro-metabolic regulation may help explain tumor heterogeneity, organ-specific metastasis, and variable responses to metabolic inhibitors. In conclusion, neuronal mitochondrial transfer represents an emerging biochemical paradigm in cancer progression. Integrating neurobiology with tumor metabolism provides a broader framework for understanding cancer aggressiveness and identifies novel molecular targets for therapeutic intervention. The convergence of neuro-oncology, cancer metabolism, and translational biochemistry offers a promising frontier for future innovations aimed at limiting metastasis and improving cancer treatment outcomes.

**Keywords:** Cancer Metabolism; Neuro-Oncology; Mitochondrial Transfer; Tumor Microenvironment; Metastasis; Translational Biochemistry.

### 1. Introduction

Cancer is a multifactorial disease characterized by uncontrolled cellular proliferation, resistance to apoptosis, metabolic reprogramming, and the capacity for invasion and metastasis. Although significant progress has been made in understanding oncogenic mutations and intracellular signaling cascades, metastasis remains responsible for the majority of cancer-related deaths globally. The metastatic process is complex and involves coordinated interactions between tumor cells and their surrounding microenvironment, including immune cells, fibroblasts, endothelial cells, and extracellular matrix components.

Over the past two decades, research in cancer metabolism has revealed that malignant cells undergo profound metabolic reprogramming to sustain rapid proliferation. The classical Warburg effect describes the preferential use of aerobic glycolysis even in the presence of sufficient oxygen.

However, contemporary evidence demonstrates that tumor metabolism is far more flexible than initially believed. Many cancers retain functional oxidative phosphorylation and dynamically switch between glycolysis and mitochondrial respiration depending on environmental conditions. This metabolic plasticity enables tumor cells to survive fluctuating oxygen availability, nutrient deprivation, and therapeutic stress.

While much attention has focused on tumor-intrinsic metabolic adaptations, growing evidence indicates that cancer progression is not solely driven by autonomous cellular mechanisms. Instead, tumors exist within a highly interactive and adaptive ecosystem known as the tumor microenvironment. Within this context, non-malignant host cells actively contribute to tumor growth and dissemination. Among these contributors, the nervous system has recently emerged as a critical but underappreciated regulator of cancer biology.

Historically, the presence of nerves within tumors was considered incidental. However, accumulating clinical and experimental findings demonstrate that tumor innervation is associated with aggressive disease phenotypes in multiple cancer types, including breast, prostate, pancreatic, and gastrointestinal malignancies. Neural signaling has been shown to influence angiogenesis, immune modulation, and tumor cell migration. More recently, attention has shifted toward the metabolic dimension of neuron–tumor interactions.

The concept of neuro-metabolic crosstalk represents a paradigm shift in oncology. It proposes that neurons do not merely provide signaling cues but may directly enhance tumor bioenergetics. One of the most compelling discoveries supporting this model is the intercellular transfer of mitochondria from neurons to cancer cells. Mitochondrial transfer has been observed in other physiological and pathological contexts, including tissue repair and inflammatory responses. In cancer, however, this phenomenon introduces a novel mechanism by which tumors may augment their metabolic capacity through external support.

Mitochondria play central roles in ATP synthesis, redox balance, biosynthetic precursor generation, and regulation of programmed cell death. The acquisition of functional mitochondria from neighboring cells can substantially increase respiratory capacity and metabolic resilience. In the tumor setting, neuronal mitochondrial donation may therefore provide a selective advantage, particularly in hypoxic or nutrient-poor microenvironments where metabolic efficiency determines survival.

Understanding this emerging interaction requires integration of cancer metabolism, neurobiology, cell communication pathways, and translational therapeutics. The implications extend beyond mechanistic curiosity; they challenge conventional perspectives on tumor autonomy and open new avenues for therapeutic intervention. If neuronal metabolic support contributes significantly to tumor aggressiveness, then targeting this interaction may complement existing strategies that focus primarily on tumor-intrinsic pathways.

This review aims to comprehensively examine the biochemical foundations, molecular mechanisms, experimental evidence, and translational implications of neuronal mitochondrial transfer in cancer progression. By synthesizing current literature and highlighting knowledge gaps, this work seeks to position neuro-metabolic crosstalk as a transformative concept in modern oncology.

## **2. The Nervous System as an Active Component of the Tumor Microenvironment**

The tumor microenvironment (TME) is a dynamic and heterogeneous ecosystem composed not only of malignant cells but also of stromal fibroblasts, endothelial cells, immune infiltrates, extracellular matrix components, and increasingly recognized neural elements. Traditionally, the contribution of the nervous system to cancer progression was underestimated or regarded as secondary to vascular and immune interactions. However, accumulating clinical, histological, and molecular evidence now positions the nervous system as an active and functional regulator of tumor biology rather than a passive bystander.

### **2.1 Tumor Innervation and Clinical Correlations**

Tumor innervation refers to the infiltration and growth of nerve fibers within and around malignant tissues. Histopathological analyses have demonstrated dense neural networks in various solid tumors, including breast, prostate, pancreatic, gastric, and colorectal cancers.

Importantly, increased nerve density has been correlated with poor prognosis, higher tumor grade, enhanced metastatic risk, and reduced overall survival in multiple malignancies.

Perineural invasion (PNI), a process in which cancer cells invade surrounding nerves, further underscores the intimate association between tumor cells and neural structures. PNI is frequently observed in pancreatic and prostate cancers and is associated with increased recurrence rates and aggressive disease progression. While perineural invasion was initially interpreted as a route for tumor dissemination, emerging perspectives suggest that it may also reflect bidirectional communication between nerves and tumor cells that enhances tumor survival and expansion.

These clinical correlations indicate that neural involvement in cancer is not incidental but functionally relevant.

## **2.2 Neurotransmitter Signaling in Tumor Progression**

Neurons communicate through neurotransmitters, neuropeptides, and growth factors, many of which have been shown to influence tumor behavior. Sympathetic and parasympathetic nerve fibers release signaling molecules such as norepinephrine, acetylcholine, dopamine, and neurotrophic factors that can interact with receptors expressed on tumor cells.

Activation of  $\beta$ -adrenergic receptors by stress-associated catecholamines has been demonstrated to promote tumor proliferation, angiogenesis, and migration. Similarly, cholinergic signaling through muscarinic receptors has been implicated in enhanced tumor growth and metastatic spread in certain cancer types. These signaling pathways converge on intracellular cascades such as PI3K/Akt, MAPK, and STAT3, which regulate proliferation, survival, and metabolic adaptation.

Beyond direct effects on tumor cells, neural signaling also modulates the tumor microenvironment by influencing angiogenesis, immune cell recruitment, and inflammatory responses. For example, stress-induced sympathetic activation can suppress antitumor immune responses and promote pro-tumorigenic inflammation.

Collectively, these findings demonstrate that neural signaling contributes to multiple hallmarks of cancer, including sustained proliferative signaling, resistance to cell death, and enhanced invasion.

## **2.3 Neurogenesis and Tumor-Induced Neural Remodeling**

An emerging concept in neuro-oncology is that tumors can actively stimulate nerve growth, a process sometimes referred to as tumor-induced neurogenesis. Cancer cells secrete neurotrophic factors such as nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which promote axonal sprouting and increased nerve density within the tumor microenvironment.

This bidirectional interaction creates a feed-forward loop: tumors attract nerves, and nerves in turn provide signals and metabolic support that enhance tumor progression. Neural remodeling may also alter local tissue architecture, facilitating invasion and metastatic dissemination.

Importantly, neural remodeling is not restricted to primary tumors. Pre-metastatic niches in distant organs may also undergo neural alterations that create a permissive environment for circulating tumor cells. This observation suggests that neural components may contribute to organ-specific metastasis patterns.

## **2.4 Metabolic Contributions of Neural Cells**

While neurotransmitter-mediated signaling has been extensively studied, recent attention has shifted toward the metabolic contributions of neural cells within the tumor microenvironment. Neurons are metabolically active cells with high mitochondrial density and robust oxidative phosphorylation capacity. They possess efficient mechanisms for maintaining ATP production and redox homeostasis.

Emerging research suggests that neurons may serve as metabolic partners to cancer cells. Beyond releasing soluble factors, neurons can engage in direct intercellular interactions that facilitate metabolic exchange. This includes the transfer of metabolites, signaling molecules, and more recently recognized, entire organelles such as mitochondria.

The concept that neurons may enhance tumor bioenergetics introduces a transformative perspective: rather than solely stimulating tumor growth through receptor-mediated signaling, nerves may provide tangible metabolic assets that strengthen malignant cells under stress conditions.

## **2.5 Neural Influence on Tumor Metabolic Plasticity**

Metabolic plasticity—the ability of cancer cells to switch between glycolysis and oxidative phosphorylation—is a critical determinant of tumor aggressiveness and therapy resistance. Neural inputs may modulate this plasticity by influencing mitochondrial dynamics, substrate availability, and redox balance.

Sympathetic activation has been associated with increased glycolytic flux and enhanced lactate production in some tumor models. Conversely, neuronal interactions may also promote oxidative phosphorylation by augmenting mitochondrial function. These metabolic shifts allow tumor cells to adapt to fluctuating oxygen and nutrient availability within the tumor microenvironment.

By contributing to metabolic flexibility, neural elements may indirectly enhance resistance to chemotherapy, radiotherapy, and metabolic inhibitors. This has profound implications for understanding treatment failure in aggressive cancers.

## **2.6 From Neural Signaling to Organelle Transfer**

The recognition of neurotransmitter-driven tumor promotion laid the groundwork for investigating deeper levels of neuron–tumor interaction. The discovery that mitochondria can be transferred between cells in physiological contexts prompted exploration of whether similar mechanisms operate within tumors.

Recent experimental models suggest that neuronal cells are capable of donating functional mitochondria to adjacent tumor cells via specialized intercellular structures such as tunneling nanotubes and vesicular transport systems. This phenomenon extends the role of the nervous system beyond chemical signaling to direct structural and metabolic contribution.

Such organelle exchange represents a more profound form of biological cooperation, potentially altering the metabolic architecture of recipient tumor cells in a durable manner.

## **Section Summary**

The nervous system is now recognized as an integral component of the tumor microenvironment. Through neurotransmitter signaling, neural remodeling, immune modulation, and emerging metabolic interactions, neurons actively shape tumor behavior. The transition from viewing nerves as passive structures to understanding them as dynamic metabolic contributors marks a significant conceptual shift in oncology. This evolving understanding sets the stage for deeper examination of the mechanisms underlying neuronal mitochondrial transfer and its biochemical consequences in cancer progression.

## **3. Molecular Mechanisms of Intercellular Mitochondrial Transfer**

Intercellular mitochondrial transfer represents a rapidly emerging area in cell biology and oncology. Once considered improbable, the movement of intact, functional mitochondria between cells is now recognized as a biologically significant process occurring in both physiological and pathological contexts. In cancer, this phenomenon introduces a novel mechanism by which tumor cells may enhance their metabolic capacity through external support. Understanding the molecular basis of mitochondrial trafficking is therefore essential for appreciating its role in neuro-metabolic crosstalk.

### **3.1 Historical Perspective and Biological Relevance**

The concept of organelle transfer between cells was initially described in tissue repair and immune regulation studies, where stromal or mesenchymal stem cells were observed donating mitochondria to injured cells to restore bioenergetic function. These early findings challenged the traditional view of cells as metabolically autonomous units and revealed that mitochondrial exchange could influence cell survival and function.

Subsequent investigations demonstrated that mitochondrial transfer also occurs in inflammatory diseases, neurodegeneration, and cancer. In tumor biology, such transfer may enhance oxidative phosphorylation, confer resistance to apoptosis, and promote metabolic resilience. The realization that neurons—cells rich in mitochondria and highly dependent on oxidative metabolism—may participate in this process adds a new dimension to tumor–host interactions.

### 3.2 Tunneling Nanotubes (TNTs)

One of the most well-characterized mechanisms of mitochondrial transfer involves tunneling nanotubes (TNTs). TNTs are thin, actin-based cytoplasmic extensions that physically connect adjacent cells, allowing direct exchange of organelles, proteins, and signaling molecules.

#### Structural Characteristics

- Composed primarily of filamentous actin (F-actin)
- Span distances of several micrometers between cells
- Provide cytoplasmic continuity without complete membrane fusion

TNT formation is often induced under stress conditions, including hypoxia, oxidative stress, and chemotherapeutic exposure—conditions commonly present within the tumor microenvironment.

#### Molecular Regulation

The formation of TNTs is regulated by cytoskeletal remodeling proteins such as:

- Rho GTPases (e.g., Cdc42, Rac1)
- Myosin motors
- Actin polymerization regulators

Once formed, mitochondria can be actively transported along these nanotubes via motor proteins interacting with microtubule and actin networks. In neuron–tumor interactions, TNTs may provide a structural bridge enabling direct mitochondrial trafficking from neuronal cells to malignant cells.

### 3.3 Extracellular Vesicles and Microvesicle-Mediated Transfer

Beyond direct cytoplasmic connections, mitochondria or mitochondrial components may also be transferred through extracellular vesicles (EVs). EVs include:

- Exosomes (30–150 nm)
- Microvesicles (100–1000 nm)

These vesicles bud from donor cells and can encapsulate mitochondrial DNA (mtDNA), mitochondrial proteins, or even intact mitochondria. Recipient tumor cells internalize these vesicles through endocytosis or membrane fusion, incorporating the mitochondrial material into their metabolic network. Vesicle-mediated mitochondrial transfer offers a mechanism for longer-range metabolic support, potentially extending beyond direct cell–cell contact. This pathway may be particularly relevant in heterogeneous tumor microenvironments where physical contact between neurons and cancer cells varies spatially.

### 3.4 Gap Junction–Associated Mechanisms

Gap junctions, formed by connexin proteins, allow direct cytoplasmic exchange of small molecules between adjacent cells. While complete mitochondria are too large to pass through classical gap junction channels, connexin-mediated signaling may facilitate coordination of mitochondrial dynamics and promote organelle exchange indirectly.

Connexin 43 (Cx43), in particular, has been implicated in mitochondrial communication and may support intercellular transfer under specific conditions. Although less extensively characterized than TNT-mediated transfer, gap junction signaling may prime recipient cells for mitochondrial uptake.

### 3.5 Cytoskeletal and Motor Protein Involvement

Efficient mitochondrial trafficking requires coordinated cytoskeletal transport systems. Within donor neurons, mitochondria are transported along microtubules via motor proteins such as:

- Kinesins (anterograde transport)
- Dyneins (retrograde transport)

Mitochondrial docking and release are regulated by adaptor proteins such as Miro1 and Milton, which link mitochondria to motor complexes. Upregulation of these proteins has been associated with increased mitochondrial mobility and transfer efficiency in experimental models.

In tumor cells, cytoskeletal rearrangements may facilitate mitochondrial uptake and integration. The dynamic interplay between actin filaments and microtubules ensures that transferred mitochondria are positioned effectively within the recipient cytoplasm to participate in bioenergetic processes.

### 3.6 Stress-Induced Enhancement of Mitochondrial Transfer

Mitochondrial transfer is frequently amplified under cellular stress conditions. Hypoxia, reactive oxygen species (ROS) accumulation, and chemotherapeutic exposure can stimulate TNT formation and vesicle release. Tumor cells experiencing metabolic stress may emit signals that actively recruit mitochondrial donation from neighboring cells.

Such stress-induced signaling may involve:

- Reactive oxygen species-mediated pathways
- Activation of NF- $\kappa$ B signaling
- Upregulation of pro-survival cytokines

This adaptive response suggests that mitochondrial transfer may serve as a rescue mechanism, enhancing tumor survival during therapeutic intervention. Consequently, organelle exchange may contribute to resistance against chemotherapy and radiotherapy.

### 3.7 Integration and Functional Incorporation in Recipient Cells

Following transfer, mitochondria must integrate functionally within the recipient tumor cell. Evidence suggests that transferred mitochondria:

- Maintain membrane potential
- Contribute to ATP synthesis
- Participate in oxidative phosphorylation
- Modulate intracellular ROS levels

Functional incorporation may also alter mitochondrial dynamics, including fusion and fission processes regulated by proteins such as DRP1, MFN1, and MFN2. These processes ensure that newly acquired mitochondria are assimilated into the existing mitochondrial network, thereby enhancing respiratory capacity.

Importantly, the transfer of healthy mitochondria can restore mitochondrial DNA integrity in tumor cells with compromised respiratory function. This may reverse metabolic deficiencies and strengthen survival mechanisms.

### 3.8 Implications for Tumor Evolution

At a broader level, mitochondrial transfer may contribute to tumor heterogeneity and evolutionary adaptation. By acquiring mitochondria from neighboring cells, cancer cells can diversify their metabolic capabilities without requiring additional genetic mutations. This represents a form of non-genetic adaptation that may accelerate tumor evolution under selective pressures.

Such plasticity complicates therapeutic strategies that target tumor metabolism, as external mitochondrial support may compensate for inhibited pathways. Understanding these mechanisms is therefore critical for designing interventions that disrupt organelle exchange.

#### Section Summary

Intercellular mitochondrial transfer occurs through multiple coordinated mechanisms, including tunneling nanotubes, extracellular vesicles, and cytoskeletal transport systems. These pathways enable neurons and other stromal cells to donate functional mitochondria to tumor cells, enhancing bioenergetic capacity and metabolic resilience. Stress conditions within the tumor microenvironment may amplify this process, contributing to tumor aggressiveness and therapy resistance. Deciphering the molecular regulators of mitochondrial trafficking is essential for identifying novel therapeutic targets aimed at disrupting neuro-metabolic support in cancer.

### 4. Biochemical Consequences of Neuronal Mitochondrial Acquisition in Tumor Cells

The transfer of functional mitochondria from neurons to tumor cells represents more than a structural exchange; it induces profound biochemical alterations within recipient cancer cells. Because mitochondria are central regulators of cellular bioenergetics, redox balance, biosynthesis, and apoptotic signaling, their acquisition can significantly reshape tumor metabolic architecture. This section examines the metabolic and molecular consequences of neuronal mitochondrial integration in malignant cells.

#### 4.1 Enhancement of Oxidative Phosphorylation and ATP Production

One of the most immediate consequences of mitochondrial acquisition is increased oxidative phosphorylation (OXPHOS) capacity. While many tumors exhibit elevated glycolytic flux, numerous cancer types retain functional mitochondrial respiration and can switch between metabolic pathways depending on environmental conditions. This metabolic plasticity is critical for tumor survival under fluctuating oxygen and nutrient availability.

Transferred neuronal mitochondria contribute to:

- Increased electron transport chain activity
- Elevated ATP synthesis
- Improved coupling efficiency
- Enhanced mitochondrial membrane potential

By augmenting ATP availability, tumor cells gain the energetic resources necessary for:

- Sustained proliferation
- Cytoskeletal remodeling
- Migration and invasion
- Biosynthetic processes

This increased bioenergetic capacity is particularly advantageous in hypoxic tumor regions where metabolic stress is pronounced.

#### 4.2 Modulation of Redox Homeostasis

Reactive oxygen species (ROS) are generated as byproducts of mitochondrial respiration and play dual roles in cancer biology. Moderate ROS levels promote proliferation and signaling activation, whereas excessive ROS induces oxidative damage and apoptosis.

The acquisition of healthy neuronal mitochondria may improve redox balance by:

- Optimizing electron transport chain efficiency
- Reducing electron leakage
- Stabilizing mitochondrial membrane potential

Improved redox control enhances tumor cell survival by preventing oxidative stress–induced apoptosis while maintaining signaling pathways that promote growth and invasion. Furthermore, balanced ROS levels can activate transcription factors such as HIF-1 $\alpha$  and NF- $\kappa$ B, which are associated with tumor progression and inflammatory signaling.

Thus, mitochondrial transfer may fine-tune oxidative signaling in a manner that supports malignant phenotypes.

#### **4.3 Resistance to Hypoxia and Metabolic Stress**

Hypoxia is a hallmark of solid tumors. Limited oxygen supply creates metabolic constraints that challenge ATP production and biosynthetic capacity. Tumor cells respond by activating adaptive pathways, including HIF-mediated gene expression and metabolic reprogramming.

Neuronal mitochondrial acquisition enhances tumor resilience under hypoxic conditions by:

- Increasing respiratory reserve capacity
- Supporting substrate flexibility
- Facilitating more efficient oxygen utilization

This increased metabolic adaptability enables cancer cells to survive in hostile microenvironments and may contribute to aggressive tumor behavior.

Additionally, under conditions of glucose deprivation or therapeutic metabolic inhibition, externally derived mitochondria may compensate for impaired intrinsic mitochondrial function, promoting continued survival.

#### **4.4 Influence on Apoptotic Regulation**

Mitochondria are central regulators of intrinsic apoptosis. They control the release of cytochrome c and activation of caspase cascades in response to cellular stress. The integrity and functionality of mitochondria therefore determine cellular susceptibility to programmed cell death.

The integration of functional neuronal mitochondria may:

- Stabilize mitochondrial membranes
- Reduce pro-apoptotic signaling
- Increase anti-apoptotic protein expression (e.g., Bcl-2 family members)
- Maintain ATP levels required for survival signaling

By reinforcing mitochondrial integrity, tumor cells may become less sensitive to apoptosis induced by chemotherapy or oxidative stress. This contributes to therapeutic resistance and persistent tumor growth.

#### **4.5 Alteration of Metabolic Signaling Pathways**

Mitochondrial activity is tightly linked to major intracellular signaling networks. Enhanced mitochondrial respiration can influence pathways such as:

- PI3K/Akt signaling
- mTOR activation
- AMPK regulation
- MAPK pathways

Increased ATP levels may suppress AMPK (an energy stress sensor), thereby favoring anabolic growth programs. Simultaneously, enhanced oxidative phosphorylation may support biosynthesis of nucleotides, lipids, and amino acids required for rapid tumor expansion.

Furthermore, mitochondrial metabolites such as acetyl-CoA, succinate, and fumarate act as signaling molecules and epigenetic regulators. Their altered availability following mitochondrial acquisition may influence gene expression patterns that promote tumor aggressiveness.

#### **4.6 Impact on Cellular Migration and Invasion**

Metastasis requires substantial energy investment for cytoskeletal remodeling, extracellular matrix degradation, and sustained motility. Increased mitochondrial function provides the ATP necessary for actin polymerization, focal adhesion turnover, and mechanical force generation.

Mitochondria are also strategically redistributed within migrating cells to regions of high energy demand, such as the leading edge. The addition of functional mitochondria may therefore directly enhance migratory efficiency.

Moreover, enhanced mitochondrial respiration has been associated with increased expression of matrix metalloproteinases (MMPs), enzymes responsible for extracellular matrix degradation. This further facilitates invasion and metastatic dissemination.

#### **4.7 Restoration of Mitochondrial DNA Integrity**

Some cancer cells harbor mitochondrial DNA (mtDNA) mutations that impair oxidative phosphorylation. Acquisition of intact mitochondria from neuronal donors may restore functional mtDNA copies, thereby rescuing respiratory defects.

This restoration can:

- Improve mitochondrial respiration
- Reverse metabolic deficiencies
- Enhance tumor adaptability

Such non-genetic complementation mechanisms highlight the adaptive potential conferred by organelle transfer and underscore its evolutionary significance in tumor progression.

#### **4.8 Contribution to Tumor Heterogeneity and Evolution**

The biochemical consequences of mitochondrial transfer extend beyond immediate metabolic enhancement. By diversifying mitochondrial content within tumor cell populations, organelle acquisition may contribute to metabolic heterogeneity.

Metabolic heterogeneity supports:

- Subpopulation specialization
- Differential therapy sensitivity
- Selection of aggressive clones

Through non-mutational mechanisms, mitochondrial exchange may accelerate tumor evolution and increase phenotypic complexity.

### **Section Summary**

Neuronal mitochondrial acquisition induces multiple biochemical alterations in tumor cells, including enhanced oxidative phosphorylation, improved redox balance, increased resistance to metabolic stress, reduced apoptotic susceptibility, and augmented migratory capacity. These changes collectively strengthen tumor survival and metastatic competence. By reshaping metabolic architecture, mitochondrial transfer contributes not only to immediate cellular advantages but also to long-term tumor adaptability and evolution.

## **5. Neuro-Metabolic Crosstalk and Metastatic Progression**

Metastasis is a multistep biological process involving local invasion, intravasation into the bloodstream, survival in circulation, extravasation into distant tissues, and colonization of secondary organs. Each of these stages requires substantial metabolic adaptation and bioenergetic investment. Increasing evidence suggests that neuro-metabolic crosstalk may enhance the efficiency of these steps, thereby accelerating metastatic progression.

### **5.1 Metabolic Requirements of Metastasis**

Metastasis is not merely a mechanical process of cell movement; it is a metabolically demanding transformation. Tumor cells undergoing invasion must:

- Remodel their cytoskeleton
- Degrade extracellular matrix components
- Sustain high motility
- Resist oxidative and mechanical stress

These processes require continuous ATP production and tightly regulated redox balance. Enhanced mitochondrial function, whether intrinsic or externally acquired, provides the energy necessary for sustained metastatic behavior.

Neuronal mitochondrial transfer may therefore supply a metabolic advantage that facilitates these energetically intensive processes.

### **5.2 Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT) and Energy Demand**

Epithelial–mesenchymal transition (EMT) is a critical early event in metastasis. During EMT, tumor cells lose epithelial characteristics and acquire mesenchymal properties, including increased motility and invasiveness.

EMT is accompanied by:

- Cytoskeletal reorganization
- Altered gene expression
- Increased metabolic reprogramming

Recent evidence suggests that enhanced mitochondrial respiration supports EMT-associated signaling pathways. Elevated ATP availability can activate transcriptional regulators and signaling cascades that stabilize mesenchymal phenotypes.

Neuro-metabolic support may therefore indirectly promote EMT by enhancing the energetic and signaling environment necessary for this transition.

### **5.3 Survival in Circulation**

Circulating tumor cells (CTCs) face extreme stress conditions, including oxidative stress, immune attack, and nutrient deprivation. Only a small fraction of CTCs survive to form metastatic colonies.

Enhanced mitochondrial function may improve CTC survival by:

- Maintaining ATP production during detachment
- Stabilizing redox homeostasis
- Supporting anti-apoptotic signaling

If tumor cells have previously acquired neuronal mitochondria, they may enter circulation with improved metabolic reserves, increasing the probability of successful metastasis.

#### **5.4 Organ-Specific Metastasis and Neural Niches**

Metastasis is often organ-specific. Certain cancers preferentially metastasize to organs such as the brain, liver, lung, or bone. These tissues possess distinct microenvironments, including unique neural networks.

Neural density within target organs may create metabolically supportive niches. For example:

- The brain is highly enriched in neurons and mitochondria-rich cells.
- Peripheral organs with dense innervation may provide enhanced neuro-metabolic support.

Tumor cells capable of engaging neural elements may adapt more effectively to these environments. This suggests that neuro-metabolic interactions could contribute to organotropism in metastatic disease.

#### **5.5 Interaction with Angiogenesis and Hypoxia**

Angiogenesis—the formation of new blood vessels—is essential for tumor growth and metastatic spread. Hypoxia within tumors stimulates angiogenic signaling but also creates metabolic stress.

Neural signaling has been shown to promote angiogenesis through release of neurotrophic factors and catecholamines. When combined with mitochondrial donation, this dual support system may:

- Improve oxygen delivery via angiogenesis
- Enhance oxygen utilization via increased oxidative phosphorylation

This synergistic effect strengthens tumor growth and invasion capacity.

#### **5.6 Contribution to Therapy Resistance During Metastasis**

Metastatic tumors are frequently more resistant to therapy than primary tumors. Several mechanisms contribute to this resistance, including genetic heterogeneity and microenvironmental adaptation.

Neuro-metabolic crosstalk may play a role by:

- Providing metabolic rescue during chemotherapy
- Supporting mitochondrial integrity under oxidative stress
- Enhancing ATP-dependent drug efflux mechanisms

By reinforcing tumor metabolism, neuronal mitochondrial transfer may reduce the effectiveness of treatments targeting glycolysis or mitochondrial respiration alone.

#### **5.7 Feedback Loops Between Tumors and the Nervous System**

An important aspect of metastatic progression is the bidirectional nature of tumor–neural communication. Tumor cells secrete neurotrophic factors that stimulate nerve growth, while nerves provide metabolic and signaling support to tumors.

This feed-forward loop can be summarized as follows:

1. Tumor cells release neurotrophic signals.
2. Nerve fibers infiltrate the tumor microenvironment.
3. Neural elements enhance tumor metabolism and invasion.
4. Enhanced tumor growth further stimulates neural remodeling.

Such positive feedback may accelerate tumor progression and increase metastatic efficiency.

#### **5.8 Clinical Correlation and Prognostic Significance**

Clinical studies have demonstrated that high tumor innervation correlates with:

- Increased tumor grade
- Higher recurrence rates
- Reduced overall survival

Although the exact contribution of mitochondrial transfer remains under investigation, the metabolic component of neural involvement provides a mechanistic explanation for these correlations.

Understanding neuro-metabolic contributions to metastasis may therefore refine prognostic models and identify patients who could benefit from therapies targeting neural interactions.

### **Section Summary**

Metastatic progression requires significant metabolic adaptation, and neuro-metabolic crosstalk provides a plausible mechanism for enhancing this capacity. Through mitochondrial transfer and neural signaling, neurons may support EMT, invasion, survival in circulation, organ colonization, and therapy resistance. These interactions form a reinforcing loop that accelerates tumor aggressiveness. Recognizing the metabolic dimension of neural involvement deepens our understanding of metastatic disease and highlights novel intervention points.

## **6. Therapeutic Implications and Potential Intervention Strategies**

The recognition of neuro-metabolic crosstalk as a contributor to tumor progression opens new therapeutic avenues. Traditional anticancer strategies primarily target tumor-intrinsic pathways, including oncogenic signaling, immune checkpoints, angiogenesis, and metabolic enzymes. However, the involvement of the nervous system introduces an additional layer of metabolic support that may undermine these approaches. Targeting neuron–tumor metabolic interactions therefore represents a promising complementary strategy in cancer treatment.

### **6.1 Targeting Neural Signaling Pathways**

Before addressing organelle transfer directly, it is important to consider established neural signaling mechanisms that contribute to tumor progression.

Pharmacological blockade of adrenergic signaling, particularly  $\beta$ -adrenergic receptors, has shown potential in reducing tumor growth and metastasis in experimental models.  $\beta$ -blockers, commonly used for cardiovascular diseases, have been associated with improved cancer outcomes in some observational studies.

Similarly, targeting cholinergic signaling pathways may disrupt tumor-promoting neural influences. Inhibition of neurotransmitter receptors expressed on tumor cells could attenuate proliferative and angiogenic signaling cascades.

However, while these strategies address chemical signaling, they do not directly inhibit mitochondrial transfer. Thus, more targeted approaches are needed.

### **6.2 Inhibition of Tunneling Nanotube Formation**

Given that tunneling nanotubes (TNTs) are key mediators of mitochondrial transfer, disrupting their formation represents a direct intervention strategy.

TNT formation depends on:

- Actin polymerization
- Rho GTPase signaling
- Cytoskeletal remodeling proteins

Pharmacological agents that interfere with actin dynamics or Rho GTPase activity may reduce TNT formation and thereby limit mitochondrial exchange.

Experimental inhibition of TNT formation has been shown to reduce organelle transfer and decrease tumor cell survival under stress conditions. However, targeting cytoskeletal components must be approached cautiously due to potential off-target effects in normal tissues.

Future drug development may focus on more selective regulators of TNT assembly specific to tumor microenvironments.

### **6.3 Blocking Extracellular Vesicle–Mediated Transfer**

Extracellular vesicles (EVs) represent another potential therapeutic target. Inhibitors of vesicle formation, release, or uptake may prevent mitochondrial component transfer.

Strategies include:

- Inhibiting neutral sphingomyelinase to reduce exosome production
- Blocking endocytic uptake pathways in tumor cells
- Targeting vesicle surface proteins that mediate docking and fusion

Interfering with vesicle-mediated communication could simultaneously disrupt multiple tumor-promoting signals beyond mitochondrial transfer.

### **6.4 Targeting Mitochondrial Trafficking Machinery**

Mitochondrial mobility within donor cells is regulated by proteins such as Miro1, Milton, and motor complexes involving kinesin and dynein.

Downregulation or inhibition of these trafficking regulators has been shown in experimental systems to reduce mitochondrial transfer efficiency. Targeting these proteins specifically within tumor-associated neurons may limit metabolic support without broadly impairing systemic neuronal function.

This approach requires precise targeting strategies to avoid neurotoxicity.

### **6.5 Combination Therapies with Metabolic Inhibitors**

Many anticancer therapies target metabolic pathways, including:

- Glycolysis inhibitors
- Oxidative phosphorylation inhibitors
- mTOR pathway inhibitors

However, if tumor cells receive external mitochondrial support, single-pathway inhibition may be insufficient.

Combining mitochondrial transfer inhibitors with metabolic drugs may:

- Reduce metabolic compensation
- Enhance sensitivity to chemotherapy
- Overcome therapy resistance

For example, blocking neuro-metabolic support while inhibiting oxidative phosphorylation could create a synthetic metabolic vulnerability.

### **6.6 Neuro-Targeted Therapeutic Strategies**

An emerging area of research involves targeting tumor innervation directly.

Potential strategies include:

- Inhibiting neurotrophic factor signaling (e.g., NGF blockade)
- Preventing tumor-induced neurogenesis
- Modulating neural remodeling within tumor microenvironments

Reducing neural density may indirectly decrease opportunities for mitochondrial exchange. Additionally, stress management interventions that reduce sympathetic activation may influence tumor progression, although further clinical validation is needed.

### **6.7 Biomarker Development and Precision Oncology**

For neuro-metabolic targeting to become clinically viable, reliable biomarkers are required.

Potential biomarkers include:

- Tumor nerve density
- Expression levels of mitochondrial trafficking proteins
- TNT-associated molecular markers
- Circulating mitochondrial DNA levels

Identifying patients with high neuro-metabolic activity may allow personalized therapeutic strategies targeting neural contributions.

Integration of neural biomarkers into precision oncology frameworks could refine patient stratification and improve treatment outcomes.

### **6.8 Challenges and Considerations**

Despite its therapeutic promise, targeting neuro-metabolic crosstalk presents several challenges:

- Neural structures are essential for normal physiological function.
- Non-specific inhibition may cause neurological side effects.
- Mechanistic pathways of mitochondrial transfer are still being fully elucidated.
- Clinical evidence remains limited and largely preclinical.

Careful development of selective and tumor-specific strategies is therefore critical.

### **6.9 Future Clinical Translation**

Before clinical application, several steps are necessary:

1. Validation of mitochondrial transfer in human tumor samples.
2. Development of safe inhibitors of organelle trafficking.
3. Integration with existing treatment regimens.
4. Clinical trials assessing efficacy and safety.

Translational research bridging oncology and neurobiology will be essential for progress.

### **Section Summary**

Neuro-metabolic crosstalk represents a novel and promising therapeutic target in oncology. Strategies aimed at blocking neural signaling, inhibiting tunneling nanotubes, interfering with extracellular vesicle transfer, and targeting mitochondrial trafficking machinery may disrupt tumor metabolic support. Combining these approaches with existing metabolic therapies could enhance treatment efficacy and overcome resistance. Although challenges remain, the therapeutic potential of targeting neuronal contributions to tumor metabolism is substantial.

## **7. Challenges, Limitations, and Knowledge Gaps**

Despite compelling experimental evidence supporting neuro-metabolic crosstalk and mitochondrial transfer in cancer progression, several limitations and unresolved questions remain. Addressing these gaps is essential before translating this emerging concept into clinical oncology.

### **7.1 Limited Clinical Validation**

Most evidence supporting neuronal mitochondrial transfer derives from:

- In vitro co-culture systems
- Animal models
- Mechanistic cellular studies

Direct visualization and quantification of mitochondrial transfer in human tumor specimens remain limited. Although tumor innervation correlates with poor prognosis, definitive clinical proof that mitochondrial transfer contributes significantly to human metastasis is still evolving.

Advanced imaging technologies, mitochondrial labeling strategies, and single-cell metabolic profiling will be necessary to validate this mechanism in clinical samples.

### **7.2 Mechanistic Specificity**

While tunneling nanotubes and extracellular vesicles are implicated in mitochondrial exchange, the precise molecular triggers initiating neuronal donation remain incompletely defined.

Key unresolved questions include:

- What signals do stressed tumor cells release to attract mitochondrial support?
- Are specific tumor subtypes more dependent on neural metabolic assistance?
- What determines donor cell selectivity?

Understanding these molecular determinants is critical for designing selective therapeutic inhibitors.

### **7.3 Potential Physiological Consequences of Inhibition**

The nervous system plays indispensable roles in tissue homeostasis, cognition, autonomic regulation, and repair processes. Broad inhibition of mitochondrial trafficking or neural signaling may cause unintended systemic effects.

Therapeutic targeting must therefore distinguish between:

- Tumor-associated neural interactions
- Normal physiological neural functions

Developing tumor-specific delivery systems or microenvironment-targeted strategies will be essential to minimize toxicity.

### **7.4 Tumor Heterogeneity and Context Dependence**

Not all tumors may rely equally on neuro-metabolic support. Tumor metabolic phenotypes vary significantly across cancer types and stages.

Some cancers are predominantly glycolytic, while others exhibit strong oxidative phosphorylation dependence. The extent to which mitochondrial transfer contributes to tumor fitness may depend on:

- Tumor genetic background
- Microenvironmental oxygen levels
- Degree of innervation

- Metastatic stage

Future research must stratify tumors according to their neuro-metabolic dependence.

### 7.5 Methodological Limitations

Studying organelle transfer presents technical challenges:

- Distinguishing donor mitochondria from endogenous mitochondria
- Ensuring functional integration measurement
- Quantifying transfer frequency

Advanced tools such as mitochondrial DNA tracing, fluorescent mitochondrial reporters, and live-cell imaging will improve mechanistic resolution.

### Section Summary

Although neuro-metabolic crosstalk represents a promising paradigm, substantial knowledge gaps remain. Clinical validation, mechanistic clarification, selective therapeutic targeting, and improved methodological tools are required before this concept can be fully integrated into precision oncology frameworks.

**8. Future Perspectives** The recognition of neuronal mitochondrial transfer as a contributor to tumor progression marks the beginning of a new interdisciplinary frontier bridging oncology, neurobiology, metabolism, and translational medicine.

#### 8.1 Integration of Neurobiology and Cancer Metabolism

Future research will likely expand beyond mitochondrial transfer to explore broader neuro-metabolic interactions, including:

- Metabolite exchange
- Neural regulation of tumor bioenergetics
- Neural influence on tumor stem cell niches

Understanding these interactions may redefine the tumor microenvironment as a system-level network rather than a localized cellular ecosystem.

#### 8.2 Development of Targeted Therapeutics

As molecular regulators of mitochondrial trafficking become clearer, novel therapeutic agents may be developed to:

- Selectively inhibit organelle transfer
- Disrupt neural remodeling within tumors
- Block neurotrophic signaling loops

Combining these agents with metabolic inhibitors, immunotherapy, or chemotherapy may enhance treatment efficacy.

#### 8.3 Biomarker Discovery

Identifying biomarkers associated with neuro-metabolic activity will enable patient stratification and personalized therapy.

Potential future biomarkers may include:

- Neural density indices in tumor biopsies

- Expression profiles of mitochondrial trafficking proteins
- Circulating mitochondrial DNA fragments
- Metabolic imaging signatures

Such biomarkers may inform prognosis and therapeutic decision-making.

#### **8.4 Implications for Metastasis Prevention**

Because metastasis accounts for most cancer-related deaths, targeting neuro-metabolic support mechanisms may be particularly valuable in high-risk patients. Intervening during early stages of tumor progression could prevent the metabolic enhancement required for metastatic dissemination. Future clinical trials may evaluate whether inhibiting neural interactions reduces recurrence and distant metastasis rates.

#### **8.5 Expanding Beyond Oncology**

The study of intercellular mitochondrial transfer has implications beyond cancer, including neurodegeneration, inflammation, and regenerative medicine. Insights gained from oncology may reciprocally inform understanding of mitochondrial dynamics in other diseases.

#### **Section Summary**

Future research directions include mechanistic refinement, biomarker development, targeted drug discovery, and integration of neuro-metabolic principles into precision oncology. This interdisciplinary expansion promises to reshape current perspectives on tumor progression and therapeutic design.

## 9. Conclusion

Cancer progression has traditionally been conceptualized as a tumor-autonomous process driven primarily by genetic mutations and intracellular signaling dysregulation. However, mounting evidence challenges this view by demonstrating that tumors actively engage and exploit systemic physiological networks. Among these, the nervous system has emerged as a critical and dynamic contributor to malignant progression.

Neuro-metabolic crosstalk represents a transformative paradigm in which neurons provide not only chemical signals but also tangible metabolic support through mitochondrial transfer. The acquisition of functional mitochondria enhances oxidative phosphorylation, stabilizes redox balance, reduces apoptotic susceptibility, and strengthens metastatic competence. These biochemical advantages contribute to tumor survival, therapy resistance, and evolutionary adaptation.

Although significant mechanistic and translational challenges remain, targeting neuronal contributions to tumor metabolism offers a promising frontier in oncology. Disrupting organelle exchange, inhibiting neural remodeling, and integrating neuro-targeted therapies with metabolic inhibitors may yield innovative strategies to combat metastasis.

By bridging neurobiology and cancer metabolism, this emerging field expands our understanding of tumor ecology and opens new avenues for precision therapeutic intervention. Continued interdisciplinary investigation will be essential to translate these insights into clinical benefit.

## REFERENCES

- Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(10):619–634.
- Ashton TM, McKenna WG, Kunz-Schughart LA, Higgins GS. Oxidative phosphorylation as an emerging target in cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2018;24(11):2482–2490.
- Cole SW. The conserved transcriptional response to adversity. *Brain Behav Immun*. 2019;75:2–7.
- Dong LF, Kovarova J, Bajzikova M, et al. Horizontal transfer of whole mitochondria restores tumorigenic potential in mitochondrial DNA-deficient cancer cells. *eLife*. 2017;6:e22187.
- Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31–46.
- Hayakawa K, Esposito E, Wang X, et al. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature*. 2016;535(7613):551–555.
- Kalluri R. The biology and function of extracellular vesicles in cancer. *J Clin Invest*. 2016;126(4):1208–1215.
- Kamiya A, Hayama Y, Kato S, et al. Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression. *Nat Neurosci*. 2019;22(8):1289–1305.
- LeBleu VS, O’Connell JT, Herrera KN, et al. PGC-1 $\alpha$  mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer metastasis. *Nat Cell Biol*. 2014;16(10):992–1003.
- Lou E, Fujisawa S, Morozov A, et al. Tunneling nanotubes: a new paradigm for studying intercellular communication and therapeutics in cancer. *Commun Biol*. 2018;1:56.
- Magnon C, Hall SJ, Lin J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science*. 2013;341(6142):1236361.
- Monje M, Borniger JC, D’Silva NJ, et al. Roadmap for the emerging field of cancer neuroscience. *Cell*. 2020;181(2):219–222.
- Pasquier J, Guerrouahen BS, Al Thawadi H, et al. Preferential transfer of mitochondria from endothelial to cancer cells through tunneling nanotubes modulates chemoresistance. *J Transl Med*. 2013;11:94.
- Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*. 2016;23(1):27–47.
- Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:7.
- Torralba D, Baixauli F, Sánchez-Madrid F. Mitochondria know no boundaries: mechanisms and functions of intercellular mitochondrial transfer. *Front Cell Dev Biol*. 2016;4:107.
- Valdebenito S, Malik S, Luu R, et al. Targeting mitochondrial metabolism in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(8):481–499.
- Vyas S, Zaganjor E, Haigis MC. Mitochondria and cancer. *Cell*. 2016;166(3):555–566.

Wu S, Lu Q, Wang Q, et al. Binding of  $\beta$ -adrenergic receptor signaling to tumor progression and metastasis. *Cancer Lett.* 2020;467:1–7.  
Zahalka AH, Frenette PS. Nerves in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(3):143–157.

## ANTENATAL CARE FACTORS INFLUENCING BABIES' WEIGHT AT BIRTH

**SAADATU IBRAHIM**

Federal University of Technology Minna, Niger State

**IBRAHIM ABDULRAHMAN**

National Hydro Electric Power Producing Areas Development Commission

### ABSTRACT

Low birth weight remains a major public health concern, particularly in developing countries, due to its strong association with infant morbidity and mortality. Antenatal care (ANC) plays a crucial role in promoting healthy pregnancy outcomes, including optimal birth weight. This study examined the influence of antenatal care factors on babies' weight at birth at the General Hospital Minna, Niger State, Nigeria.

A cross-sectional study design was adopted, involving pregnant women who attended antenatal clinics and delivered at the facility. Data were collected using structured questionnaires and hospital records. Statistical analysis was conducted using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 26. Descriptive statistics, chi-square tests, and binary logistic regression were employed to determine the relationship between antenatal care factors and birth weight.

The findings revealed that early initiation of ANC, adequate number of visits, good maternal nutritional status, compliance with iron and folic acid supplementation, tetanus toxoid immunization, and effective management of anemia and infections were significantly associated with normal birth weight. In contrast, inadequate ANC attendance, poor dietary practices, and untreated maternal illnesses were linked to low birth weight.

The study concludes that strengthening antenatal care services and promoting maternal health education can significantly improve birth outcomes. Improving access to quality ANC services is essential for reducing the prevalence of low birth weight and enhancing neonatal survival.

**Keywords:** Antenatal Care, Birth Weight, Low Birth Weight, Maternal Nutrition, Pregnancy Outcomes, Neonatal Health, General Hospital Minna

## SYSTEMIC INFLAMMATION AND CARDIOMETABOLIC RISK: IMPLICATIONS FOR EARLY DETECTION AND PREVENTIVE STRATEGIES

**Mihaela-Corina BUCUR**

Romanian Society of Victimology - Founding Member, Jurist, Authorized Mediator

„Carol Davila” Post-Secondary School of Health – Tenured Teacher

“Asanka Sante” Medical Center - Manager

**ORCID:** 0000-0001-8904-0436

### ABSTRACT

Cardiometabolic disorders remain a leading cause of global morbidity and mortality, with mounting evidence implicating chronic low-grade systemic inflammation as a central pathophysiological mechanism. This paper examines the relationship between systemic inflammatory processes and cardiometabolic risk, emphasizing the role of inflammatory biomarkers in early detection and prevention strategies. The study synthesizes current clinical and epidemiological findings to clarify the contribution of inflammatory mediators to insulin resistance, endothelial dysfunction, atherogenesis, and metabolic dysregulation. Particular attention is given to widely studied biomarkers, including C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), and their predictive value for cardiovascular events and type 2 diabetes mellitus. The review highlights evidence suggesting that persistent inflammatory activation contributes to the progression of subclinical vascular damage and metabolic imbalance, even in asymptomatic individuals. Additionally, the paper explores the interaction between lifestyle-related factors—such as obesity, sedentary behavior, dietary patterns, and psychosocial stress—and inflammatory pathways. Emerging therapeutic approaches targeting inflammation are also discussed, including pharmacological interventions, dietary modulation, structured physical activity, and weight management strategies. The analysis underscores the importance of integrating inflammatory markers into routine risk assessment models to improve prognostic accuracy and guide personalized prevention strategies. By consolidating current evidence, this study supports the hypothesis that systemic inflammation represents both a marker and a mediator of cardiometabolic pathology. Early identification of inflammatory risk profiles may facilitate timely interventions, potentially reducing disease burden and improving long-term clinical outcomes. The findings reinforce the need for multidisciplinary preventive frameworks that address both biological and lifestyle determinants of cardiometabolic health.

**Keywords:** C-reactive protein, Insulin resistance, Endothelial dysfunction, Preventive medicine.

## COMPREHENSIVE REVIEW OF POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

**Poonam S. YADAV**

Department of Pharmacology, JES's SND College of Pharmacy, Babhulgaon, Dist. Nashik, India

**Sagar R. YADAV**

Department of Pharmacology, JES's SND College of Pharmacy, Babhulgaon, Dist. Nashik, India

### ABSTRACT

Polycystic kidney disease (PKD) is a common hereditary nephropathy characterized by the progressive development of numerous fluid-filled cysts in the kidneys, often leading to end-stage renal disease (ESRD). It primarily exists in two forms: autosomal dominant PKD (ADPKD), the most prevalent, and the rarer autosomal recessive PKD (ARPKD). Despite advancements in understanding the genetic and molecular mechanisms underlying PKD, current pharmacological treatments remain limited in efficacy and are often accompanied by adverse effects. In recent years, growing attention has been directed toward herbal and plant-derived compounds for their potential nephroprotective, anti-inflammatory, and anti-fibrotic properties. This review provides a comprehensive overview of the pathophysiology, genetic basis, and clinical manifestations of PKD, followed by an in-depth evaluation of herbal ingredients and phytochemicals that have shown promise in experimental or clinical settings for PKD management. Key herbs such as *Astragalus membranaceus*, *Salvia miltiorrhiza*, *Cordyceps sinensis*, and curcumin are examined for their mechanisms of action in modulating cyst growth, oxidative stress, and renal fibrosis. Additionally, this review highlights the need for standardized formulations, dose optimization, and clinical trials to validate the efficacy and safety of these natural therapies in PKD patients.

**Keywords:** Polycystic kidney disease (PKD); Autosomal dominant PKD (ADPKD); Herbal medicine; Phytochemicals; Nephroprotection; Renal fibrosis; Traditional medicine; Oxidative stress; Cystogenesis; Natural products

## DUDAK VE DAMAK YARIKLARINDA TERMİNOLOJİ SEÇİMİ VE CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ TERMINOLOGY SELECTION AND SURGICAL TREATMENT METHODS IN CLEFT LIP AND PALATE

**Prof. Dr. Mirezim ZAİDOV**

İsveçre Montre Üniversitesi, MedAura kliniğinin baş hekimi

### ÖZET

Dudak ve damak yarıkları, doğuştan gelen kraniofasiyal anomaliler arasında en sık karşılaşılan deformitelerdir ve bu yarıkların tedavisi, hem estetik hem de fonksiyonel açıdan oldukça önemlidir. Dudak ve damak yarıklarının doğru bir şekilde tanımlanabilmesi için kullanılan terminolojinin doğru seçilmesi, tedavi sürecinin başarısını doğrudan etkileyebilir. Literatürde yer alan "cleft lip", "cleft palate", "primer-sekonder damak yarığı" gibi terimler bazen anatomik yapıların yanlış anlaşılmasına neden olabilmektedir. Özellikle "primer" ve "sekonder" terimlerinin palatal yapıların ikincil oluşumlar olarak algılanması, yanlış anlamalara yol açabilir. Bu nedenle, "prepalatal" ve "palatal" terimlerinin kullanılması, anatomik ve embriyolojik olarak daha doğru bir yaklaşım sunmaktadır.

Dudak yarığının cerrahi tedavisinin ideal olarak gerçekleştirilmesi için birkaç ana hedef bulunmaktadır: Dental arkın doğru hizaya getirilmesi, dudak ve burun yapısının düzgün bir şekilde birleştirilmesi ve yarık nedeniyle ayrılmış dudak segmentlerinin anatomik olarak doğru bir şekilde kaynaştırılması.

Tedaviye başlarken, yarığın türü ve ciddiyeti dikkatlice değerlendirilmelidir. Örneğin, tek taraflı dudak yarığı olan vakalarda, dudak segmentlerinin ayrılma derecesi ve alveolar segmentin durumu tedavi planını belirlemede önemli rol oynar.

Tam dudak yarığı vakalarında, ilk dudak onarımı yapıldığında, genellikle intravelar veloplasti önerilmektedir. Bu işlemin ardından, yumuşak damak onarımı için Furlow yöntemi, sert damak onarımı içinse vomer kapaması gibi teknikler kullanılmaktadır. Ayrıca, erken dönemde yapılan lip adezyon uygulamaları da cerrahinin başarılı olmasında yardımcı olmaktadır.

Sonuç olarak, dudak ve damak yarıkları tedavisinde başarılı bir sonuç elde etmek için, doğru terminoloji kullanımı, detaylı anatomik değerlendirme ve bireyselleştirilmiş tedavi planlaması büyük önem taşımaktadır. Bu sürecin her aşamasında cerrahi beceri kadar, ortodontik hazırlık ve preoperatif müdahalelerin de rolü büyüktür.

**Açar Kelimeler:** Dudak yarığı, Damak yarığı, Kraniofasiyal anomaliler, Cerrahi tedavi, Terminoloji

### ABSTRACT

Cleft lip and palate are the most common congenital craniofacial anomalies, and their treatment is of significant importance both aesthetically and functionally. The correct selection of terminology used to define clefts can directly influence the success of the treatment process. Terms such as "cleft lip," "cleft palate," and "primary-secondary palate cleft" sometimes lead to misunderstandings of the anatomical structures. In particular, the interpretation of "primary" and "secondary" as referring to secondary formations of the palatal structures can lead to misconceptions. Therefore, the use of the terms "prepalatal" and "palatal" provides a more accurate approach both anatomically and embryologically.

The ideal surgical treatment of cleft lip involves several main goals: aligning the dental arch correctly, properly integrating the lip and nasal structures, and anatomically joining the separated lip segments. When starting treatment, the type and severity of the cleft should be carefully assessed. For example, in cases of unilateral cleft lip, the degree of separation of the lip segments and the condition of the alveolar segment play a crucial role in determining the treatment plan.

In complete cleft lip cases, when the initial lip repair is performed, intravelar veloplasty is generally recommended. After this procedure, techniques such as the Furlow method for soft palate repair and vomer flap for hard palate repair are used. Additionally, early lip adhesion procedures also contribute to the success of surgery.

In conclusion, achieving successful results in the treatment of cleft lip and palate requires the correct use of terminology, detailed anatomical assessment, and individualized treatment planning. At every stage of this process, surgical skills, as well as orthodontic preparation and preoperative interventions, play significant roles.

**Keywords:** Cleft lip, Cleft palate, Craniofacial anomalies, Surgical treatment, Terminology

## Giriş

Dudak ve damak yarıkları (DDY), kraniofasial bölgenin en sık görülen konjenital anomalileri arasında yer almakta olup hem fonksiyonel hem estetik hem de psikososyal sonuçlar doğuran kompleks yapısal bozukluklardır. Bu anomalilerin tanımlanması ve yönetiminde terminolojik standardizasyon klinik iletişim, cerrahi planlama, araştırma sonuçlarının karşılaştırılabilirliği ve multidisipliner tedavi koordinasyonu açısından kritik önem taşımaktadır. Bu çalışmada dudak ve damak yarıklarının embriyolojik temelleri, etiyojisi, terminolojik sınıflandırmaları, uluslararası kodlama sistemleri ve güncel cerrahi tedavi yöntemleri kapsamlı biçimde incelenmiştir. Ayrıca multidisipliner tedavi yaklaşımı, uzun dönem sonuçlar ve gelecekteki araştırma alanları tartışılmıştır.

Dudak ve damak yarıkları embriyolojik gelişim sırasında maksillofasial yapıların birleşmemesi sonucu ortaya çıkan konjenital anomalilerdir. Bu anomaliler beslenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, işitme problemleri, dentofasial gelişim anomalileri ve psikososyal uyum sorunları ile ilişkilidir.

Dünya genelinde görülme sıklığı yaklaşık 1/500–1/700 canlı doğum arasında değişmektedir ve coğrafi, etnik ve sosyoekonomik faktörlere bağlı farklılık göstermektedir. Küresel epidemiyolojik verilerin standardizasyonunda World Health Organization tarafından geliştirilen kayıt sistemleri önemli rol oynamaktadır.

Terminolojik birlik eksikliği klinik tanı, tedavi planlaması ve bilimsel raporlamada önemli sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle uluslararası sınıflandırma sistemleri ve kodlama standartları geliştirilmiştir.

Embriyolojik Gelişim, Normal Yüz Gelişimi: “Yüz gelişimi gebeliğin 4–12. haftaları arasında gerçekleşir. Maksiller, mandibular ve nazal çıkıntılarının füzyonu dudak ve damak yapılarını oluşturur. Bu birleşme sürecindeki bozukluklar DDY ile sonuçlanır”(4, s. 45)

Dudak Gelişimi. Üst dudak medial nazal ve maksiller çıkıntılarının birleşmesiyle oluşur. Füzyon bozukluğu dudak yarığına neden olur.

Damak Gelişimi. Primer ve sekonder damak gelişimi farklı embriyolojik süreçlerle gerçekleşir. Palatal rafların yükselmesi ve birleşmesi sırasında oluşan bozukluk damak yarığına yol açar.

## Etiyoloji

Genetik Faktörler. Dudak ve damak yarıkları multifaktöriyel kalıtım modeli gösterir. Başlıca genetik faktörler:

- IRF6 gen mutasyonu
- MSX1 geni
- PVRL1 geni
- TBX22 mutasyonları
- Sendromik durumlar (Van der Woude sendromu vb.)

Aile öyküsü risk faktörünü önemli ölçüde artırmaktadır.

## Çevresel Faktörler

- Maternal sigara ve alkol kullanımı
- Folik asit eksikliği
- Antikonvülzan ilaçlar
- Maternal diyabet
- İntrauterin enfeksiyonlar
- Radyasyon maruziyeti

Genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşimi hastalığın ortaya çıkmasında belirleyicidir.

Dudak ve Damak Yarıklarında Terminoloji ve Terminolojik Standardizasyonun Önemi

Dudak ve damak yarığı terminolojisinde çeşitli şekiller

“cleft lip” “cleft palate” ?

“preparatal” “palatal cleft” ?

“primer damak” “sekonder damak yarığı” ?

“dudak” “damak yarığı” ?

Hangisini kullanalım?

Primer ve sekonder şeklinde ayırmak, öalatal yapıların ikincil yapılar olduğu şeklinde yanlış anlamaya neden olabilir. Herhalde en uygun terminoloji “Prepalatal- palatal” olarak klefti belirlemektir.

Dudak yarığının ideal olarak düzeltilmesi:

1. “Dental arkın uygun bir hizaya getirilmesi,
2. Dudak ve burnun üzerinde yer aldığı büyüyen ve gelişen bir platformun yaratılması,
3. Yarık nedeniyle ayrılmış dudak segmentlerinin bir araya getirilip kaynaştırılması,
4. Normalliği ve ahengi bozulmuş burnun normale yaklaştırılması ile mümkündür”(6, s. 198).

Cerrahi tedavide amaç ve ana prensipler:

1. Filtral çukur veya Cupid yayından arka kalanlar dahil olmak üzere, doğal nokta ve çizgileri kaybetmeksizin, yarık kenarları yaklaştırılmalı,
2. Mevcut dokudan tamir esnasında doku atılmamalı veya çok az atılmalı,
3. Cupid yayı dengeli bir pozisyonda bulunmalı,
4. Birleşim yerindeki skarlar doğal bir deri çizgisine oturtulmalı,
5. Kas dudak serbest kenarlarını evertedecek şekilde tüm hacmiyle uygun bir hizaya getirilmeli,
6. Alar bazlar aynı hizaya ve dengeli hale getirilmeli, kolumella her iki tarafında eşit uzunlukta olmalı,
7. Son durum estetik açıdan doğal, fonksiyonel olarak simetrik olmalıdır.

Bunları yapmak için tedavi planımız ne olmalıdır?

Öncelikle mevcut deformite tanımlanmalıdır. Örneğin bir oluk bir çentiği olan, değişik derecelerde vertikal olarak dudak gereklidir. Bunlarda nazal deformite, mevcut dudak sonrasındaki durum, konjenital deformiteyi aratmamalıdır.

Tek taraflı tam olmayan dudak yarığı, dudağın değişik derecelerde ayrılması ile karakterize olup, genelinde bozulmamış rotasyon, ilerletme yöntemi ile tamir edilir. Eşlik eden nazal dudak, burun tabanı ve alveol yarığıyla karakterizedir. Sekonder damak intakt olabilir, ancak komplet yarıklar sıklıkla tüm damağı etkiler. Komplet dudak yarığını değerlendirmede kritik faktörler, alveoler segmentin durumu ve lateral dudak elemanının vertikal uzunluğudur. “Alveolar segment 4 durumunda olabilir:

1. Dar – kollabe değil
2. Dar – kollabe
3. Geniş – kollabe değil
4. Geniş – kollabe” (2, s. 75)

Buradaki genişin anlamı, alveolun düşünülenden daha lateral durumda olmasıdır. Kollabe deyimi ise, medial dental kenarda arkın dizilimiyle belirlenen lateral maksiller segmentin, lingualde yer alması demektir.

Dar ve kollabe olmayan yarıklar, nazal deformitenin de aynı zamanda düzeltildiği, rotasyon-ilerletme yöntemine en uygun yarıklardır. Dar ve kollabe yarıklar, cerrahi öncesi ortodonti ile damak genişlemesinin yaklaşık 2. haftada başladığı ve dudak onarımının yapılacağı zamana kadar sürdürüldüğü tedavi protokolüne en yatkın yarıklardır. Geniş ve kollaps olan tam yarıklar, cerrahi öncesi kollapsi düzelterek palatal ekspansiyonu takip eden lip adezyondan ve aynı zamanda palatal kleftin her iki segmentini kontrol eden “statik yol gösterici” araçlardan çok faydalanırlar. Geniş olan ve kollabe olmayan yarıklar, çökmeyi önleyecek statik yol gösterici araç uygulamasını takiben yapılacak lip adezyondan fayda görürler. Tüm geniş yarıklarda lip adezyon, alveolar segmentlerin ilişkisinin düzelmesini destekler ve daha uygun nazal korreksiyona izin verir tarzda olmalıdır.

Hemen tüm tam yarıklarda, ilk dudak tamiri veya dudak adezyonu yapıldığında, intravelar veloplasti yapılması önerilmektedir. Randall, yumuşak damak onarımı için Furlow yöntemini, sert damak için bir veya iki kat halinde vomer kapamasını benimsediğini bildirmiştir.

Terminolojik standardizasyon aşağıdaki alanlarda kritik rol oynar:

- Tanı doğruluğu
- Cerrahi teknik seçimi
- Klinik araştırmaların karşılaştırılması
- Epidemiyolojik çalışmalar
- Multidisipliner iletişim

Uluslararası tanı kodları özellikle International Classification of Diseases sistemi ile belirlenmektedir.

Temel Terminolojik Kavramlar, Dudak Yarığı (Cleft Lip)  
Üst dudak dokularının parsiyel veya total ayrılmasıdır.

Alt tipler:

- Unilateral
- Bilateral
- Komplet
- İnkomplet
- Mikroform

Damak Yarığı (Cleft Palate)

Sert veya yumuşak damağın birleşmemesi sonucu oluşur.

Alt tipler:

- Primer damak yarığı
- Sekonder damak yarığı
- Submüköz yarık

Dudak-Damak Yarığı-

Hem dudak hem damak yapılarını içeren kompleks anomalidir.

Uluslararası Sınıflandırma Sistemleri. Veau Sınıflandırması

En klasik sistemlerden biridir:

- Grup I – Yumuşak damak
- Grup II – Sert + yumuşak damak
- Grup III – Unilateral yarık
- Grup IV – Bilateral yarık

Kernahan Striped-Y Sınıflandırması

Embriyolojik füzyon alanlarına göre detaylı değerlendirme sağlar.

LAHSHAL Sistemi

Modern klinik kayıt ve veri standardizasyonunda yaygın kullanılır.

Klinik Değerlendirme

Prenatal Tanı

- Ultrasonografi
- Fetal MRI
- Genetik testler
- Postnatal Değerlendirme
- Anatomik inceleme
- İşitme testleri
- Beslenme değerlendirmesi
- Konuşma değerlendirmesi
- Ortodontik analiz

Cerrahi Tedavi İlkeleri

Cerrahi tedavinin temel amaçları:

- Anatomik bütünlüğün sağlanması
- Normal konuşma gelişimi
- Fonksiyonel beslenme
- Estetik görünüm
- Psikososyal adaptasyon

Tedavi genellikle yaşamın ilk yılında başlar.

Dudak Yarığı Cerrahisi

Millard Rotasyon-Advansman Tekniği

En yaygın kullanılan yöntemdir. Doğal anatomi oluşturur ve burun deformitesini düzeltir.

Tennison-Randall Tekniği

Üçgen flep prensibine dayanır ve simetrik dudak yapısı sağlar.

Fisher Anatomik Subunit Tekniği

Son yıllarda popüler hale gelmiş modern yaklaşımdır.

Damak Yarığı Cerrahisi. Von Langenbeck Palatoplasti

Mukoperiostal flepler kullanılır.

Wardill–Kilner Push-Back

Damak uzunluğunu artırır.

Furlow Double Opposing Z-Plasty

Velofaringeal fonksiyonun düzeltilmesinde etkilidir.

Sekonder Cerrahi ve Uzun Dönem Müdahaleler

- Alveoler kemik grefti
- Faringoplasti
- Ortognatik cerrahi
- Revizyon cerrahisi
- Burun rekonstrüksiyonu

Multidisipliner Tedavi Yaklaşımı

Başarılı tedavi için ekip yaklaşımı gereklidir:

- Plastik cerrah
- Ortodontist
- Konuşma terapisti
- Kulak burun boğaz uzmanı
- Psikolog
- Pediatrist

Multidisipliner yaklaşım yaşam kalitesini belirgin şekilde artırmaktadır.

Komplikasyonlar

- Velofaringeal yetmezlik
- Fistül oluşumu
- Konuşma bozukluğu
- Orta kulak problemleri
- Maksillofasiyal büyüme bozukluğu

Psikososyal Etkiler

DDY bireylerde:

- Sosyal uyum sorunları
- Özgüven problemleri
- Stigmatizasyon
- Akademik performans etkilenmesi

Erken müdahale bu etkileri azaltır.

Güncel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifleri

- Doku mühendisliği
- Genetik tedaviler
- 3D cerrahi planlama
- Yapay zeka destekli cerrahi simülasyon
- Prenatal müdahale yaklaşımları

### **Tartışma**

Terminolojik standardizasyon ve cerrahi tekniklerin gelişimi DDY yönetiminde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bununla birlikte uzun dönem konuşma sonuçları ve yüz büyümesi üzerindeki etkiler halen araştırılmaktadır.

### **Sonuç**

Dudak ve damak yarıkları kompleks konjenital anomaliler olup terminolojik birlik, doğru sınıflandırma ve multidisipliner yaklaşım tedavi başarısının temelini oluşturur. Modern cerrahi teknikler hastaların fonksiyonel ve estetik sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir.

#### KAYNAKÇA

- Berkowitz, S. (2013). *Cleft lip and palate: Diagnosis and management*. Springer.
- Furlow LT. Cleft palate repair by double opposing Z-plasty. *Plast Reconstr Surg*. 1986;78(6):724–38.
- Furlow, L. T. (1986). Cleft palate repair by double opposing Z-plasty. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 78(6), 724–738.
- Millard DR. *Cleft craft: The evolution of its surgery*. Little Brown; 1976.
- Millard, D. R. (1976). *Cleft craft: The evolution of its surgery*. Little Brown.
- Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts. *Oral Dis*. 2009;15(1):1–18.
- Mossey, P. A., & Little, J. (2009). Epidemiology of oral clefts. *Oral Diseases*, 15(1), 1–18.
- Peterson-Falzone SJ, Hardin-Jones M, Karnell MP. *Cleft palate speech*. Mosby; 2010.
- Peterson-Falzone, S. J., Hardin-Jones, M., & Karnell, M. P. (2010). *Cleft palate speech*. Mosby.
- World Health Organization. (2002). *Global strategies to reduce the healthcare burden of craniofacial anomalies*.

**IN SILICO IDENTIFICATION OF ANTIMICROBIAL PEPTIDE CANDIDATES IN THE  
CAMELLIA SINENSIS (TEA) PROTEOME**  
CAMELLIA SINENSIS (ÇAY) PROTEOMUNDA ANTİMİKROBİYAL PEPTİT ADAYLARININ IN  
SILICO TANIMLANMASI

**Dr. Ayşenur Eminoğlu**

Recep Tayyip Erdoğan University, Faculty of Art and Science, Department of Biology, Division of  
Molecular Biology, Rize, Türkiye  
**ORCID ID:** 0000-0003-1693-6332

**ABSTRACT**

Plant antimicrobial peptides (AMPs) are generally cysteine-rich peptides with molecular weights of 2–10 kDa and high structural stability. Although *Camellia sinensis* exhibits strong antimicrobial activity, this activity is largely attributed to phenolic compounds, and structurally defined bona fide AMPs from this species have not yet been explicitly reported. This study was designed as a preliminary analysis covering the first 500 proteins of the tea proteome to evaluate the applicability of a screening approach developed to identify AMP candidates. Protein sequences were imported into the R environment in FASTA, segmented into 20–40 amino acid subsequences using a sliding window approach, and evaluated using support vector machine (SVM), Random Forest (RF), artificial neural network (ANN), and discriminant analysis (DA) based classifiers implemented in the CAMP database. A total of 3,035 high-confidence candidates predicted as AMPs by all four classifiers were selected. For each candidate, amino acid composition-based metrics were calculated, including net-charge, isoelectric point (pI), hydrophobicity (GRAVY), fractions of positively charged and hydrophobic residues, amphipathicity, and alpha-helix propensity. Initial filtering was performed using rule-based criteria frequently reported for AMPs in the literature (net charge +2 to +5, pI  $\geq$  8, GRAVY  $-1$  to +1, amphipathic-proxy  $\geq$  0.4, and minimum cysteine content), followed by multi-criteria prioritization based on length, charge, and composition. The high-confidence AMP candidates exhibited positive net charge (median = 3, range: 2–5), basic pI (median  $\approx$  8.8), balanced hydrophobicity (median GRAVY  $\approx$  0.35), pronounced amphipathicity (median  $\approx$  0.51), and high alpha-helix propensity (median  $\approx$  0.96). Classifier probability scores further indicated high prediction confidence (SVM median = 0.81, RF = 0.73, DA = 0.91). These findings demonstrate that peptides derived from the tea proteome can be identified as high-confidence AMP candidates using *in silico* approaches and that these candidates are consistent with the characteristic biophysical profile of  $\alpha$ -helical AMPs.

**Keywords:** Antimicrobial Peptides, *Camellia sinensis*, Biophysical Characterization.

**ÖZET**

Bitkisel antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) genellikle sistein açısından zengin, 2–10 kDa büyüklüğünde ve yüksek yapısal stabiliteye sahip peptitlerdir. *Camellia sinensis* (çay) güçlü antimikrobiyal aktivite sergilemesine rağmen, bu etkinin büyük ölçüde fenolik bileşiklere dayandığı kabul edilmektedir ve bu türe ait yapısal olarak tanımlanmış gerçek AMP'ler ise henüz açık biçimde raporlanmamıştır. Bu çalışma, çay proteomunda AMP adaylarını belirlemeye yönelik geliştirilen bir tarama yaklaşımının uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla, proteomun ilk 500 proteinini kapsayan bir ön analiz olarak tasarlandı. Protein dizileri FASTA formatında R ortamına aktarıldı, kaydırmalı pencere yaklaşımı ile 20–40 amino asit uzunluklarında alt dizilere ayrıldı ve elde edilen peptit adayları CAMP veri tabanında yer alan destek vektör makineleri (SVM), rastgele orman (RF), yapay sinir ağları (ANN) ve diskriminant analiz (DA) tabanlı sınıflandırıcılar kullanılarak değerlendirildi ve dört sınıflandırıcının tamamı tarafından AMP olarak tahmin edilen 3035 yüksek güvenli aday seçildi. Aday diziler için amino asit kompozisyonuna dayalı olarak net yük, izoelektrik nokta (pI), hidrofobiklik (GRAVY), pozitif ve hidrofobik kalıntı fraksiyonları ile amfipatiklik ve alfa-heliks eğilimini temsil eden metrikler hesaplandı. Ön eleme, literatürde AMP'ler için sık bildirilen kriterler doğrultusunda (net yük +2 ile +5, pI  $\geq$  8, GRAVY  $-1$  ile +1, amfipatiklik göstergesi  $\geq$  0.4 ve minimum sistein içeriği) kural tabanlı olarak gerçekleştirildi, ardından uzunluk, yük ve kompozisyona dayalı çok kriterli bir önceliklendirme uygulandı.

Yüksek güvenli AMP adaylarının pozitif net yük (medyan = 3, aralık: 2–5), bazik pI (medyan  $\approx$  8.8), dengeli hidrofobiklik (medyan GRAVY  $\approx$  0.35), belirgin amfipatiklik (medyan amfipatiklik göstergesi  $\approx$  0.51) ve yüksek alfa-heliks eğilimi (medyan heliks eğilimi  $\approx$  0.96) sergilediği görüldü. Sınıflandırıcı olasılık skorları da adayların yüksek tahmin güvenine sahip olduğunu gösterdi. (SVM medyan = 0.81, RF = 0.73, DA = 0.91). Bu bulgular, çay proteomundan türetilen peptitlerin *in silico* yaklaşımlar kullanılarak yüksek güvenli AMP adayları olarak tanımlanabileceğini ve bu adayların  $\alpha$ -helikal AMP'lerin karakteristik biyofiziksel profiliyle uyumlu olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antimikrobiyal Peptitler, *Camellia sinensis*, Biyofiziksel Karakterizasyon.

## PHENOLIC COMPOSITION AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF *Hypericum xylosteifolium*: EVALUATION ACROSS DIFFERENT PLANT PARTS

**Dr. Abidin GÜMRÜKÇÜOĞLU**

Medicinal- Aromatic Plants Application and Research Centre, Artvin Coruh University, 0800, Artvin,  
Turkey,  
**ORCID ID:** 0000-0001-7285-9664

**Dr. Cansu ALTUNTAŞ**

Medicinal- Aromatic Plants Application and Research Centre, Artvin Coruh University, 0800, Artvin,  
Turkey,  
**ORCID ID:** 0000-0002-1363-6142

### ABSTRACT

This study aimed to determine the diversity of phenolic compounds and antioxidant capacity in the flower, leaf, and stem tissues of *Hypericum xylosteifolium*. Total phenolic content (TPC), total flavonoid content (TFC), and antioxidant activities (DPPH, FRAP, and CUPRAC assays) were evaluated in methanolic extracts of different plant parts. According to the results, leaf tissue exhibited the highest total phenolic content ( $72.58 \pm 1.73$  mg GAE/g) and total flavonoid content ( $11.34 \pm 0.52$  mg QE/g), indicating greater biochemical richness compared to flowers and stems. The leaf extract also demonstrated the strongest antioxidant activity, with the lowest IC<sub>50</sub> value in the DPPH assay (0.02 mg/mL) and the highest reducing capacities in FRAP ( $368.24 \pm 25.65$   $\mu$ mol FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O/g) and CUPRAC ( $1.05 \pm 0.08$  mmol TEAC/g) assays. HPLC-DAD analysis revealed that flavan-3-ols were the dominant phenolic compounds, with catechin (2412.87–3823.18  $\mu$ g/g) and epicatechin (3099.35–3758.33  $\mu$ g/g) being the most abundant, particularly in leaf tissues. Among phenolic acids, *p*-coumaric acid (1033.00  $\mu$ g/g) and ferulic acid (727.59  $\mu$ g/g) were detected at high concentrations in leaves, while caffeic acid and 3,4-dihydroxybenzoic acid were present in all tissues at varying levels. In addition, hypericin was detected exclusively in leaf tissue (19.97  $\mu$ g/g), whereas apigenin was identified only in flower extracts (9.66  $\mu$ g/g), indicating tissue-specific metabolite distribution. In conclusion, *H. xylosteifolium* exhibits a rich phenolic profile and strong antioxidant potential, particularly in its leaf tissue. These findings highlight the species as a promising natural source of bioactive compounds and provide valuable insights for future phytochemical, chemotaxonomic, and pharmacological studies

**Keywords:** *Hypericum xylosteifolium*, Phenolics, Antioxidant activity, HPLC

### INTRODUCTION

*Hypericum* L. species are widely recognized as medicinally important plants, occurring as herbs or shrubs within the family Hypericaceae (Butterweck et al. 2003). The genus includes nearly 500 species grouped into 36 taxonomic sections and constitutes a notable portion of angiosperm diversity (Crockett and Robson, 2011; Cirak et al. 2016). Türkiye represents one of the key centers of diversity for *Hypericum*, hosting approximately 100 taxa, of which 45 are endemic (Özkan et al. 2013). Within this genus, *Hypericum perforatum* L. stands out as the most thoroughly investigated species, largely due to its well-established pharmaceutical value (Crockett, 2010). Its significance has been formally acknowledged by the World Health Organization, which included the plant in its 2002 medicinal plant monographs under the name *Hyperici herba*. Although research has predominantly emphasized its antidepressant effects, numerous studies have demonstrated that its bioactive constituents also possess anti-inflammatory, antimicrobial, and antiproliferative properties (Crockett and Robson, 2011; Shasmita et al. 2023). The phytochemical composition of *H. perforatum* is characterized by a diverse range of secondary metabolites, including naphthodianthrones (such as hypericin and pseudohypericin), phloroglucinol derivatives (notably hyperforin and adhyperforin), flavonoids (including hyperoside, rutin, and quercetin), biflavones (such as biapigenin and amentoflavone), as well as phenolic acids like ferulic and caffeic acid. In addition, the plant contains proanthocyanidins, essential oils, and various other specialized constituents (Hostettmann and Wolfender, 2005; Crockett and Robson, 2011).

Although *H. perforatum* has been extensively investigated, *Hypericum xylosteifolium* remains relatively understudied, particularly in terms of its phytochemical and biological properties. Existing preliminary studies suggest that this species contains a variety of bioactive constituents; however, comprehensive and systematic data on its chemical profile and pharmacological potential are still limited. Expanding on these limited findings, *Hypericum xylosteifolium* has been reported to produce a diverse array of secondary metabolites. Different plant parts, including leaves, flowers, and stems, contain key compounds such as hypericin, pseudohypericin, hyperforin, adhyperforin, chlorogenic acid, neochlorogenic acid, caffeic acid, 2,4-dihydroxybenzoic acid, 13,118-biapigenin, hyperoside, isoquercitrin, quercitrin, quercetin, avicularin, rutin, (+)-catechin, and (–)-epicatechin. In addition to its phenolic and flavonoid profile, the volatile composition of the species—varying according to phenological stage—is characterized by constituents such as daucol, naphthalene, and aromadendrene (Çırak et al. 2012). Available studies focusing specifically on *H. xylosteifolium* indicate that this species exhibits notable biological activities, including antimicrobial, antibacterial, and antioxidant effects (Ghasemi et al. 2007, 2014). Although these findings are promising, current knowledge remains limited and largely preliminary, highlighting the need for more detailed investigations into its phytochemical composition and biological potential. Moreover, it is well established that environmental factors such as altitude, climatic conditions, and soil characteristics can significantly influence the accumulation of secondary metabolites, adding an important ecological dimension to phytochemical studies of this species. In this context, the present study aims to comprehensively evaluate the phenolic profile and antioxidant capacity of *H. xylosteifolium*. Total phenolic content and total flavonoid content were determined, and antioxidant activity was assessed using DPPH, FRAP, and CUPRAC assays across different plant tissues, including flowers, leaves, and stems. Furthermore, a detailed characterization of 10 individual phenolic compounds was performed using HPLC-DAD analysis. To the best of our knowledge, this study provides the first comprehensive dataset on the total phenolic and flavonoid contents of *H. xylosteifolium*, thereby addressing a significant gap in the literature. By linking phytochemical composition with tissue-specific distribution and potential environmental influences, these findings contribute to a better understanding of the species' chemotaxonomic position and support its potential relevance in phytomedicinal applications.

## MATERIALS AND METHOD

### Plant Material

The plant material of *Hypericum xylosteifolium* investigated in this study was collected from its natural habitat in Artvin, Türkiye (Figure 1). Taxonomic identification and verification of the species were performed using the diagnostic keys for *Hypericum* proposed by Robson (1967). A voucher specimen of the collected material has been deposited at the Artvin Çoruh University Medicinal and Aromatic Plants Application and Research Centre. Detailed information regarding the collection site and accession number of the specimen is presented in Table 1.

**Table 1.** Localities and voucher number of *Hypericum xylosteifolium* studied.

Taxon	Locality	Voucher
<i>H. xylosteifolium</i> (Spach) N. Robson	A8 Artvin: Borçka, Aralık Village, 450 m, 16 June 2022	Aksu 359

### Preparation of extracts

The collected *Hypericum xylosteifolium* samples were air-dried for 7–8 days, after which the plant parts (flowers, leaves, and stems) were separated and finely powdered using a laboratory blender. Each powdered sample was extracted with methanol and subjected to continuous agitation in a shaker at 25 °C for 24 h. The mixtures were subsequently filtered through standard filter paper, and the filtrates were concentrated under reduced pressure using a rotary evaporator. The resulting extracts were used for the determination of antioxidant properties, including total phenolic and flavonoid contents.

In addition, radical scavenging capacity was assessed by the DPPH assay, while reducing power was evaluated using FRAP and CUPRAC methods. All extracts were further subjected to HPLC analysis for detailed phenolic profiling.

#### **Total phenolic content**

Total phenolic content was determined using the Folin–Ciocalteu method, which relies on the formation of a blue chromophore upon reaction with phenolic compounds. The absorbance of this complex was measured at 760 nm, and the intensity of the color was directly proportional to the phenolic concentration. Quantification was achieved using a calibration curve prepared with gallic acid as the standard, and results were expressed as gallic acid equivalents (GAE) (Singleton et al. 1999).

#### **Total flavonoid content**

The total flavonoid content was quantified based on a modified aluminum chloride colorimetric method (Zhishen et al. 1999). This assay depends on the complex formation between aluminum chloride and flavonoid structures, particularly involving the C-4 keto group and hydroxyl groups at C-3 or C-5 positions, as well as ortho-dihydroxy groups in aromatic rings. Quercetin was used as the reference compound, and a calibration curve was generated over a concentration range of 0.03125–1.0 mg/mL by plotting absorbance against standard concentrations.

#### **DPPH free radical scavenging activity assay**

The radical scavenging activity of the extracts was evaluated using a modified DPPH method (Brand-Williams et al. 1995). A methanolic DPPH solution (4 mg/100 mL) was prepared, and equal volumes (0.750 mL) of this solution and sample extracts at different concentrations were mixed. The reaction mixtures were incubated in the dark at room temperature to avoid photodegradation. Absorbance was measured at 517 nm after incubation, and the percentage inhibition of DPPH radicals was calculated. IC<sub>50</sub> values, representing the concentration required to inhibit 50% of the radicals, were determined from calibration curves constructed by plotting inhibition percentages against extract concentrations.

#### **Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) assay**

The FRAP assay was performed based on the reduction of the ferric tripyridyltriazine (Fe<sup>3+</sup>–TPTZ) complex to its ferrous (Fe<sup>2+</sup>–TPTZ) form under acidic conditions. This reduction produces a blue-colored complex, the absorbance of which was measured at 593 nm. The antioxidant capacity of the methanolic extracts was expressed as milligrams of quercetin equivalents per gram of sample, reflecting their ferric reducing ability (Benzie and Strain, 1996).

#### **Copper Reducing Antioxidant Capacity (CUPRAC) assay**

Antioxidant activity was also assessed using the CUPRAC method, which is based on the reduction of the copper(II)–neocuproine complex to copper(I)–neocuproine in the presence of antioxidants. This reaction results in a colored complex with maximum absorbance at 450 nm. Trolox was used as the calibration standard within a concentration range of 0.03125–1 mM. The antioxidant capacity of the samples was expressed as Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC) (Özyürek et al. 2011).

#### **High-performance liquid chromatography (HPLC) analysis**

Phenolic compounds were separated using an ACE 5 C18 column (250 × 4.6 mm i.d.). In the first chromatographic method, the mobile phase consisted of acetonitrile (A) and 1.5% acetic acid solution (B), with a gradient starting at 15% A and increasing to 40% A over 29 min. Detection was carried out using a 1260 DAD WR detector at 250, 270, and 320 nm. The system included a 1260 Quat Pump (flow rate: 0.7 mL/min), a 1260 Vialsampler (injection volume: 10 µL), and a G7116A column oven maintained at 35 °C.

For the second analysis, methanol (A) and 1.5% acetic acid (B) were used as the mobile phase. The gradient program was adjusted from 10% A to 90% A over 53 min. Detection wavelengths were set at 280, 290, 320, 370, and 535 nm under the same instrumental conditions.

For hypericin determination, the same column was employed with a mobile phase consisting of acetonitrile (A) and 20 mM ammonium acetate (B). The gradient started at 50% A, increased to 90% A between 25–35 min, and returned to initial conditions by 45 min. Detection was performed at 590 and 600 nm, with a flow rate of 1 mL/min and an injection volume of 50 µL, while the column temperature was set to 30 °C.

Standard solutions for phenolic compounds were prepared at concentrations of 25, 50, 75, 100, 200, and 300 µg/mL, and calibration curves were generated accordingly prior to HPLC-DAD analysis.

### Data analysis

All experiments were conducted using a completely randomized design. Statistical analyses were performed using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Duncan's Multiple Range Test for mean comparisons, using SPSS version 26 (IBM Corp., NY, USA). The results are presented as mean ± standard error (SE).

## RESULTS AND DISCUSSION

The results of the present study clearly demonstrate that both the phenolic composition and antioxidant capacity of *Hypericum xylosteifolium* are strongly dependent on plant organ. Among the investigated tissues, leaves exhibited the highest total phenolic content ( $72.58 \pm 1.73$  mg GAE/g dry sample) and total flavonoid content ( $11.34 \pm 0.52$  mg QE/g dry sample), followed by flowers and stems. This distribution pattern was consistently reflected in antioxidant assays, where the leaf extract showed the strongest activity across all methods, with the lowest IC<sub>50</sub> value in the DPPH assay ( $0.02 \pm 0.00$  mg/mL), as well as the highest reducing capacities in both FRAP ( $368.24 \pm 25.65$  µmol FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O/g sample) and CUPRAC ( $1.05 \pm 0.08$  mmol TEAC/g sample) assays. In contrast, stems exhibited the lowest phenolic ( $11.34 \pm 0.87$  mg GAE/g) and flavonoid contents ( $2.39 \pm 0.15$  mg QE/g), accompanied by the weakest antioxidant performance, while flowers displayed intermediate values across all parameters (Table 2).

**Table 2.** The antioxidant properties of *Hypericum xylosteifolium* were investigated, including the total phenolic content, total flavonoid content, DPPH free radical scavenging capacity (IC<sub>50</sub>), FRAP and CUPRAC analyses.

Taxon	Used part	Total phenolic content (mg GAE/g dry sample)*	Total flavonoid content (mg QE/g dry sample)*	IC <sub>50</sub> DPPH Inhibition (mg/ml)*	FRAP (µmol FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O/g sample)*	CUPRAC (mmol TEAC/g sample)*
<i>H. xylosteifolium</i>	Flower	$54.18 \pm 3.77^b$	$5.08 \pm 0.03^b$	$0.05 \pm 0.00^b$	$205.00 \pm 9.36^b$	$0.60 \pm 0.02^b$
	Leaf	$72.58 \pm 1.73^a$	$11.34 \pm 0.52^a$	$0.02 \pm 0.00^a$	$368.24 \pm 25.65^a$	$1.05 \pm 0.08^a$
	Stem	$11.34 \pm 0.87^c$	$2.39 \pm 0.15^c$	$0.06 \pm 0.00^c$	$86.10 \pm 8.22^c$	$0.25 \pm 0.02^c$

\* Results are represented as means ± standard deviation (n = 3)

This tissue-specific variation in phytochemical composition is further supported by the detailed HPLC-DAD profiling, which revealed pronounced differences in both the diversity and abundance of individual phenolic compounds among plant organs. Flavan-3-ol derivatives, particularly catechin and epicatechin, were identified as the dominant compounds, with their highest concentrations detected in leaf tissue ( $3823.18$  and  $3758.33$  µg/g, respectively), followed by flowers and stems. Similarly, phenolic acids such as *p*-coumaric acid ( $1033.00$  µg/g) and ferulic acid ( $727.59$  µg/g) were predominantly accumulated in leaves, with ferulic acid being exclusively detected in this organ. In contrast, certain compounds exhibited tissue-specific localization; for instance, apigenin was detected only in flowers ( $9.66$  µg/g), while hypericin was identified solely in leaves ( $19.97$  µg/g) (Table 3). These findings indicate that leaves function as the principal metabolic center for both phenolic biosynthesis and accumulation in *H. xylosteifolium*, whereas stems represent a comparatively less active compartment in terms of secondary metabolite storage.

**Table 3.** Contents of phenolic and flavonoid compounds (mg/kg) in the flowers, leaves and stems of the *H. xylosteiifolium*

Compounds (mg/kg)	Flower	Leaf	Stem
3,4-Hidroksibenzoik Asit	369.81	312.70	2.61
Kateşin	2412.87	3823.18	1008.93
Epikateşin	3099.35	3758.33	1501.81
Kafeik Asit	140.48	223.30	42.08
Vanillik Asit	36.81	41.67	18.05
Rutin	67.63	68.28	32.27
p-Kumarik Asit	246.40	1033.00	231.05
Ferulik Asit	N/D	727.59	N/D
Apigenin	9.66	N/D	N/D
Hiperisin	N/D	19.97	N/D

N/D: Not Determined

The observed localization of hypericin can be explained by the distribution of secretory structures within plant tissues. In *Hypericum* species, dark glands, translucent glands, and secretory canals are known to act as sites for the synthesis and accumulation of secondary metabolites. Hypericin accumulation, in particular, has been closely associated with the presence of dark-colored glands, which are typically more abundant in aerial and photosynthetically active tissues such as leaves. The absence of hypericin in stem tissue in the present study is therefore consistent with the lower density of these specialized structures, supporting previous findings that glandular distribution directly influences phytochemical localization.

The antioxidant activity results obtained through DPPH, FRAP, and CUPRAC assays consistently support the phytochemical distribution revealed by HPLC analysis. The superior DPPH radical scavenging activity of leaf extracts can be attributed to their higher phenolic and flavonoid content, particularly the abundance of catechin, epicatechin, and hydroxycinnamic acids, which are known for their strong hydrogen- and electron-donating capacities. Likewise, the higher FRAP and CUPRAC values observed in leaves reflect their enhanced reducing power, which is directly associated with the presence of redox-active phenolic constituents. Conversely, the lower antioxidant activity of stem extracts corresponds with their reduced phytochemical content, confirming a strong positive correlation between phenolic composition and antioxidant potential.

These findings are in agreement with previous studies indicating that phenolic accumulation varies significantly among plant organs and is influenced by both genetic factors and environmental conditions (García et al. 2013; Özyürek et al. 2012; Treutter, 2010). Environmental parameters such as habitat, altitude, light intensity, temperature, and soil nutrient availability regulate phenylpropanoid metabolism, thereby shaping the polyphenolic profile of plant tissues (Taleghani et al. 2024; Orhan et al. 2007; Dixon and Paiva, 1995). In particular, water availability has been identified as a key ecological factor, where favorable conditions enhance secondary metabolite accumulation, while stress conditions such as drought may limit phenolic biosynthesis (Wellstein et al. 2013; Leuschner and Ellenberg, 2017).

Similar organ-dependent patterns have also been reported in other *Hypericum* species (Çırak and Radusiene, 2019; Kladar et al. 2015).

From a chemotaxonomic perspective, the phytochemical profile of *H. xylosteifolium* provides valuable insights into its classification within the genus *Hypericum*. The presence of key compounds such as hypericin, catechin, rutin, and hydroxycinnamic acids supports their role as important chemotaxonomic markers, particularly in cases where morphological features alone are insufficient for species differentiation. The dominance of flavan-3-ols and the tissue-specific localization of hypericin further reinforce the significance of secondary metabolites in distinguishing taxa within the genus.

Overall, the results demonstrate a strong positive correlation between phenolic and flavonoid content and antioxidant capacity in *H. xylosteifolium*, with leaves representing the most bioactive tissue. The integration of spectrophotometric assays and HPLC-DAD profiling provides a comprehensive understanding of both the quantitative and qualitative aspects of the species' phytochemical composition. These findings not only fill a significant gap in the literature by providing the first detailed report on tissue-specific phenolic profiles of *H. xylosteifolium*, but also highlight its potential as a valuable natural source of antioxidant compounds for future phytopharmaceutical and nutraceutical applications.

## CONCLUSION

The present study provides a comprehensive evaluation of the phenolic composition and antioxidant capacity of *Hypericum xylosteifolium*, highlighting clear tissue-dependent variations across flower, leaf, and stem extracts. Among the examined plant organs, leaves were identified as the most bioactive tissue, exhibiting the highest total phenolic and flavonoid contents, along with the strongest antioxidant activity as determined by DPPH, FRAP, and CUPRAC assays. In contrast, stems showed the lowest phytochemical content and antioxidant potential, while flowers displayed intermediate characteristics. HPLC-DAD analysis further revealed that the phytochemical profile of *H. xylosteifolium* is dominated by flavan-3-ols, particularly catechin and epicatechin, as well as hydroxycinnamic acids such as *p*-coumaric and ferulic acids, with a pronounced accumulation in leaf tissues. The tissue-specific detection of compounds such as hypericin (only in leaves) and apigenin (only in flowers) emphasizes the role of organ-specific metabolic specialization and the influence of secretory structures on phytochemical distribution. A strong positive correlation was observed between phenolic composition and antioxidant activity, confirming that phenolic and flavonoid compounds are the primary contributors to the antioxidant potential of *H. xylosteifolium*. These findings are consistent with existing literature and further support the role of phenylpropanoid-derived metabolites in plant defense and bioactivity. Importantly, this study represents the first detailed report on the tissue-specific phenolic profile and antioxidant properties of *H. xylosteifolium*. The results not only contribute to the chemotaxonomic understanding of the genus *Hypericum*, but also highlight the species—particularly its leaf tissue—as a promising natural source of bioactive compounds with potential applications in phytopharmaceutical and nutraceutical fields. Future studies focusing on isolation, bioactivity-guided fractionation, and in vivo validation are warranted to further explore its therapeutic potential.

## REFERENCES

- Benzie, I.F. & Strain, J.J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1), 70–76.
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E. & Berset, C.L.W.T. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Science and Technology*, 28(1), 25–30.
- Butterweck, V., Christoffel, V., Nahrstedt, A., Peterleit, F., Spengler, B. & Winterhoff, H. (2003). Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different *Hypericum* preparations in behavioral models. *Life Sciences*, 73(5), 627–639.
- Crockett, S.L. & Robson, N.K. (2011). Taxonomy and chemotaxonomy of the genus *Hypericum*. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 5(Special Issue 1), 1–10.
- Crockett, S.L. (2010). Essential oil and volatile components of the genus *Hypericum* (Hypericaceae). *Natural Product Communications*, 5(9), 1934578X1000500926.

- Çırak, C., Radusiene, J., Jakstas, V., Ivanauskas, L., Seyis, F. & Yayla, F. (2016). Secondary metabolites of seven *Hypericum* species growing in Turkey. *Pharmaceutical Biology*, 54(10), 2244–2253.
- Çırak, C., Radusiene, J., Stanius, Z., Camas, N., Caliskan, O. & Odabas, M.S. (2012). Secondary metabolites of *Hypericum orientale* L. growing in Turkey: variation among populations and plant parts. *Acta Physiologiae Plantarum*, 34, 1313–1320.
- Ghasemi Pirbalouti, A., Fatahi-Vanani, M., Craker, L. & Shirmardi, H. (2014). Chemical composition and bioactivity of essential oils of *Hypericum helianthemoides*, *Hypericum perforatum*, and *Hypericum scabrum*. *Pharmaceutical Biology*, 52(2), 175–181.
- Ghasemi, Y., Khalaj, A., Mohagheghzadeh, A., Khosravi, A.R. & Morowvat, M.H. (2007). Composition and antimicrobial activity of the essential oil and extract of *Hypericum elongatum*. *Natural Product Research*, 21(8), 764–769.
- Hostettmann, K. & Wolfender, J.L. (2005). St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety. *Phytochemistry*, 66, 5–20.
- Özkan, E.E. & Mat, A. (2013). An overview on *Hypericum* species of Turkey. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 5(3), 38–46.
- Özyürek, M., Güçlü, K. & Apak, R. (2011). The main and modified CUPRAC methods of antioxidant measurement. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 30(4), 652–664.
- Robson, N.K.B. (1967). *Hypericum* L. In P.H. Davis (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Vol. 2). Edinburgh University Press.
- Shasmita, B., Mishra, P., Samal, M., Mohapatra, D., Monalisa, K. & Naik, S.K. (2023). Recent advances in tissue culture and secondary metabolite production in *Hypericum perforatum* L. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 154(1), 13–28.
- Singleton, V.L., Orthofer, R. & Lamuela-Raventós, R.M. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods in Enzymology*, 299, 152–178.
- Zhishen, J., Mengcheng, T. & Jianming, W. (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chemistry*, 64(4), 555–559.

**İZMİR ATMOSFERİNDE *ALTERNARIA* SPOR KONSANTRASYONUNUN HAVA  
KALİTESİ PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**  
*EVALUATION OF ALTERNARIA SPORE CONCENTRATIONS IN THE ATMOSPHERE OF IZMIR  
IN RELATION TO AIR QUALITY PARAMETERS*

**Dr. Ulaş UĞUZ**

Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü  
**ORCID ID: 0000-0002-0808-0151**

**ÖZET**

Atmosferdeki yaygın biyolojik aerosollerin en önemlilerinden biri mantar sporlarıdır ve havadaki allerjen spektrumuna önemli bir katkı sağlar. *Alternaria* sporları atmosferik izleme çalışmalarında yüksek konsantrasyonlarda kaydedilen açık hava mantar sporlarından olup, alerjik reaksiyonların başlıca nedenlerinden biridir. Partikül maddeler ve gaz kirleticiler, sporların atmosferdeki dağılımını, solunum yollarına penetrasyonunu ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini değiştirebilmektedir. Bu nedenle, biyolojik ve kimyasal hava bileşenlerinin eş zamanlı değerlendirilmesi, alerji hastaları için risk dönemlerinin belirlenmesi, erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesi ve koruyucu halk sağlığı önlemlerinin planlanması açısından önemli bir yaklaşım sunmaktadır. Bu çalışmada İzmir atmosferindeki sporların örneklenmesi 2020-2022 yıllarında volumetrik yöntem uyarınca 7 günlük Hirst tipi hacimsel spor tuzağı (Lanzoni VPPS 2010) kullanılarak gerçekleştirildi ve sporların örneklenmesi ve sayımında İspanyol Aerobiyolojik Ağı'nın (Galán et al. 2007) önerdiği metodoloji ve Avrupa Aerobiyoloji Topluluğu (EAS) tarafından belirtilen minimum gereklilikler (Galán et al. 2014) takip edildi. Aynı döneme ait kirletici verileri, örnekleme istasyonunun yakınında bulunan Çevre Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı'na bağlı hava kalitesi izleme istasyonundan kaydedildi. Spor konsantrasyonları ile kirleticiler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Spearman korelasyon testi SPSS 20 kullanılarak gerçekleştirildi. Elde ettiğimiz sonuçlara göre *Alternaria* spor konsantrasyonu 2020 yılında en yüksek Haziran, Temmuz ve Ekim aylarında, 2021 yılında Temmuz ayında, 2022 yılında ise Haziran ve Temmuz aylarında gerçekleşti. Aynı dönemlerde günlük *Alternaria* spor konsantrasyonları ile kirleticiler arasındaki 2020 yılı için azot oksitler (NO, NO<sub>2</sub> ve NO<sub>x</sub>) ile anlamlı pozitif ilişki saptanırken, PM<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub> ve CO ile negatif korelasyon bulundu. 2021 yılında benzer şekilde azot oksitler ile anlamlı bir pozitif ilişki gözlenirken, CO ile negatif ilişki anlamlı bulundu. 2022 yılında ise spor konsantrasyonu ile azot oksitler ve SO<sub>2</sub> arasındaki pozitif ilişki ile CO arasındaki negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlar özellikle İzmir'de *Alternaria* spor salınımı ile, NO<sub>x</sub> emisyonlarının aynı zaman aralığında yükseldiğini ortaya koydu.

**Anahtar Kelimeler:** Aerobiyoloji, *Alternaria* sporları, Hava kirleticileri, Azot oksitler

**ABSTRACT**

Fungal spores are among the most important biological aerosols in the atmosphere and make a major contribution to the airborne allergen spectrum. *Alternaria* spores are one of the outdoor fungal spores recorded at high concentrations in atmospheric monitoring studies and are among the main causes of allergic reactions. Particulate matter and gaseous pollutants may alter the atmospheric distribution of spores, their penetration into the respiratory tract, and their effects on the immune system. Therefore, simultaneous evaluation of biological and chemical air components provides an important approach for identifying risk periods for allergic patients, developing early warning systems, and planning preventive public health measures. In this study, spore sampling in the atmosphere of Izmir was conducted during 2020–2022 using a 7-day Hirst-type volumetric spore trap (Lanzoni VPPS 2010) according to the volumetric method, and the methodology recommended by the Spanish Aerobiology Network (Galán et al., 2007) and the minimum requirements defined by the European Aerobiology Society (EAS) (Galán et al., 2014) were followed for sampling and counting. Pollutant data for the same period were recorded from an air quality monitoring station affiliated with the Ministry of Environment, Urbanization and Climate Change, located near the sampling station. The relationship between spore concentrations and pollutants was evaluated using the Spearman correlation test in SPSS 20.

According to our results, the highest *Alternaria* spore concentrations occurred in June, July, and October in 2020; in July in 2021; and in June and July in 2022. During these periods, a significant positive correlation was found between daily *Alternaria* spore concentrations and nitrogen oxides (NO, NO<sub>2</sub>, and NO<sub>x</sub>) in 2020, while negative correlations were observed with PM<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>, and CO. In 2021, similarly, a significant positive correlation was observed with nitrogen oxides, whereas the negative relationship with CO was significant. In 2022, the positive relationships between spore concentration and nitrogen oxides and SO<sub>2</sub>, as well as the negative relationship with CO, were found to be statistically significant. These results indicate that *Alternaria* spore release and NO<sub>x</sub> emissions increased during the same time period, particularly in Izmir.

**Keywords:** Aerobiology, *Alternaria* spores, Air pollutants, Nitrogen oxides

**TÜRKİYE'DEN İKİ YAKIN AKRABA AĞAÇ KURBAĞASI TÜRÜNÜN (*Hyla savignyi*  
AUDOUIN, 1827 VE *Hyla orientalis* BEDRIAGA, 1890) SINIFLANDIRILMASINDA  
DENETİMLİ MAKİNE ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI  
THE COMPARISON OF SUPERVISED MACHINE LEARNING ALGORITHMS IN  
CLASSIFICATION OF TWO CLOSELY RELATED TREE FROGS (*Hyla savignyi* AUDOUIN, 1827  
AND *Hyla orientalis* BEDRIAGA, 1890) FROM TÜRKİYE**

**Dr. Öğr. Üyesi Cantekin DURSUN**

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü  
**ORCID ID: 0000-0001-7766-1470**

**ÖZET**

Makine öğrenmesi (ML), sistemlerin geçmiş verilerden öğrenmesini ve edinilen bilgiyi gelecekteki olaylar hakkında bilinçli tahminler veya kararlar vermek için uygulamasını sağlayan bir hesaplama işlemidir. ML metodunun temel amacı, tanımlanabilir kalıpları genelleştirmek veya veri kümeleri içindeki gizli yapıları ortaya çıkarmaktır. ML dallarında, denetimli öğrenme, algoritmaların bağımlı (hedef) bir değişken ile bir dizi bağımsız (tahmin edici) değişken arasındaki ilişkiyi modellemek üzere eğitildiği bir çerçeveyi temsil eder. Bu bağlamda, model, yeni verilerin doğru tahminini veya sınıflandırılmasını sağlamak için bilinen sonuçlara sahip girdi-çıkı çiftleri kullanılarak geliştirilir. Bu çalışmada, iki yakın akraba tür olan *Hyla savignyi* ve *Hyla orientalis*'i sınıflandırmak için denetimli öğrenme algoritmalarının doğruluğunu belirlemek, başarı oranlarını karşılaştırmak ve bilgilendirici karakterleri ortaya çıkarmak amaçlanmıştır. Bu çalışma için, genetik olarak tanımlanmış 60 bireyden elde edilen 17 farklı morfolojik ölçümü içeren veri seti kullanılmış ve ardından R rogramlama dilinde K-En Yakın Komşular (KNN), Destek Vektör Makinesi (SVM), Sinir Ağı (NNET), Naive Bayes (NB) ve Karar Ağacı (DT) algoritmaları kullanılarak makine öğrenimi (ML) sürecinin kurallarına göre sonraki analizler incelenmiştir. Sonuçlar, algoritmaların makul bulgular sağladığını göstermiştir. En başarılı yöntemler SVM (%100) ve NNET (%91,60) olarak bulunurken, en düşük doğruluk puanı DT'de (%66,70) elde edilmiştir. Algoritmalar, türleri ayırt etmek için en önemli karakterlerin baş genişliği ve arka uzuv ile daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın bulguları, morfolojik ayrıma dayalı önceki çalışmaların sonuçlarını desteklenmiş ve tek bir çerçevede toplamıştır. Bu nedenle, ML algoritmalarının taksonomik grupları sınıflandırmak ve taksonomik olarak önemli değişkenleri tespit etmek için uygun olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Anura, Yapay Zekâ, Morfometri, Modelleme, İstatistik.

**ABSTRACT**

Machine learning (ML) is a computational operation that enables systems to learn from past data and apply the acquired knowledge to make informed predictions or decisions about future events. The primary objective of ML is to generalize identifiable patterns or uncover hidden structures within datasets. In ML branches, supervised learning represents a framework in which algorithms are trained to model the relationship between a dependent (target) variable and a set of independent (predictor) variables. In this context, the model is developed using input-output pairs with known outcomes to enable accurate prediction or classification of new data. In this study, it was aimed to determine the accuracy of supervised learning algorithms to classify two closely related species *Hyla savignyi* and *Hyla orientalis*, to compare the success rates and to reveal informative characters. For this, the dataset including 17 different morphological measurements obtained from 60 genetically identified individuals was used, then the downstream analyses were examined following the rules of ML process using the K-Nearest Neighbours (KNN), Support Vector Machine (SVM), Neural Network (NNET), Naive Bayes (NB) and Decision Tree (DT) algorithms in R Programming Language. The results indicated that the algorithms provided reasonable findings. The most successful methods were found as SVM (100%) and NNET (91.60%) while the lowest accuracy score was in DT (66.70%). The algorithms indicated that most important characters to distinguish the species were more associated with the head width and hindlimb. The findings in this study were supported by the results of previous studies based on morphological discrimination and cumulated them in a single framework.

Therefore, it is thought that ML algorithms are feasible to classify the taxonomic groups and taxonomically important variable detection.

**Keywords:** Anura, Artificial Intelligence, Morphometry, Modelling, Statistic.

**KOYUN ÇİÇEK HASTALIĞI VİRÜSÜNÜN POTANSİYEL İNHİBİTÖRLERİ: SPPV14  
PROTEİNİNİ HEDEF ALAN *İN SİLİCO* BİR ÇALIŞMA**  
*POTENTIAL INHIBITORS OF THE SHEEP POX DISEASE VIRUS: AN IN SILICO STUDY  
TARGETING THE SPPV14 PROTEIN*

**Dr. Ahmet HARMANKAYA**

Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı  
**ORCID ID: 0000-0001-9923-6723**

**ÖZET**

Bu çalışmada *in silico* olarak allisin, karvakrol, kurkumin ve ribavirin bileşiklerinin koyun çiçeği hastalığı virüsünün SPPV14 proteininin aktif bölgesindeki bağlanma özellikleri ve ADME/T kriterlerinin incelenmesi amaçlandı. Hedef protein olan SPPV14 proteini (PDB kodu: 6XY4) <https://www.rcsb.org/> sitesinden, allisin, karvakrol, kurkumin ve ribavirin'in 3D yapısı ise <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> sitesinden indirildi. Moleküler kenetlenme için AutoDock programı, ADME/T (Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım ve Toksikite) skorlarını belirlemek için <https://www.swissadme.ch/> ve <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsn/> internet siteleri, kenetlenme görüntülemeleri için ise Discovery Studio programı kullanıldı. Kenetlenme skorları incelendiğinde, kurkuminin en yüksek bağlanma enerjisine (-6.1 kkal/mol) sahip olduğu gözlenirken bunu sırasıyla karvakrol, ribavirin ve allisin (-5.6 kkal/mol, -5.4 kkal/mol ve -3.6 kkal/mol) izlemiştir. ADME/T sonuçlarına göre ise kurkumin'in suda düşük çözünürlüğü (Log S: -4.01) ve negatif Caco-2 geçirgenliği emilimini zorlaştırabilmekte ve CYP3A4 enziminin hem substrat hem de inhibitörü olarak öngörülmesi ise potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri açısından bir risk oluşturabilmektedir. Karvakrol düşük moleküler ağırlığı, sınırlı bağ esnekliği, uygun Log Po/w değeri (2.82), pozitif BBB geçirgenliği ve yüksek Caco-2 permeabilitesi sayesinde diğer bileşiklere nazaran farmakokinetik açıdan güçlü bir aday gibi görünse de hepatotoksiste öngörüsü bileşiğin potansiyelini sınırlandırmaktadır. Allisin suda çözünürlüğünün iyi olması, düşük metabolik etkileşim potansiyeli, yüksek klirens değeri ve hepatotoksiste göstermemesi açısından farmakokinetik açıdan güvenli fakat bağlanma gücü yönünden zayıf bir aday olarak görülmektedir. Ribavirin'in ise Log Po/w (-3.01) ve Log S (-1.71) değerleri incelendiğinde hidrofilik bir karakter sergilediği dolayısıyla da suda iyi çözüldüğünü görülmektedir. Bu durum ribavirinin membranlardan geçişini zorlandırmaktadır. Sonuç olarak kurkumin SPPV14 proteinini diğer bileşiklere göre daha iyi inhibe edebildiği fakat CYP3A4 enzimiyle olan metabolik etkileşim riski nedeniyle de farmasötik olarak yeniden incelenmesi gerektiği görülmektedir. Karvakrol ve allisin farmakokinetik açıdan iyi görünmelerine rağmen, karvakrol için potansiyel hepatotoksiste riski, allisin için ise düşük bağlanma afinitesi bu bileşiklerin kullanımını sınırlandıran faktörler olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte bu çalışmadan elde edilen bulguların *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Koyun çiçek hastalığı, Kurkumin, Karvakrol, Allisin, Moleküler kenetleme

**ABSTRACT**

This study aimed to investigate the binding properties of allisin, carvacrol, curcumin, and ribavirin compounds in the active site of the sheep pox virus SPPV14 protein and their ADME/T criteria using *in silico*. The target protein SPPV14 (PDB code: 6XY4) was downloaded from <https://www.rcsb.org/>, while the 3D structures of allisin, carvacrol, curcumin, and ribavirin were downloaded from the <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. The AutoDock program was used for molecular docking, the websites <https://www.swissadme.ch/> and <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsn/> were used to determine ADME/T (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, and Toxicity) scores, and the Discovery Studio program was used for docking visualizations. When the binding scores were examined, it was observed that curcumin possessed the highest binding energy (-6.1 kcal/mol), followed by carvacrol, ribavirin, and allisin (-5.6 kcal/mol, -5.4 kcal/mol, and -3.6 kcal/mol), respectively. According to ADME/T results, curcumin's low water solubility (Log S -4.01) and negative Caco-2 permeability may hinder its absorption, and its predicted role as both a substrate and inhibitor of CYP3A4 enzyme may constitute a risk for potential drug-drug interactions.

Although carvacrol appears to be a strong candidate from a pharmacokinetic perspective compared to other compounds due to its low molecular weight, limited bond flexibility, favorable Log Po/w value (2.82), positive BBB permeability, and high Caco-2 permeability, its hepatotoxicity prediction limits the compound's potential. Allicin is considered a safe candidate from a pharmacokinetic perspective due to its good solubility in water, low potential for metabolic interactions, high clearance value, and lack of hepatotoxicity. However it is considered weak in terms of binding affinity. When examining the Log Po/w (-3.01) and Log S (-1.71) values of ribavirin, it is seen that it exhibits a hydrophilic character and therefore dissolves well in water. This situation makes it difficult for ribavirin to pass through membranes. As a result, it appears that curcumin inhibits the SPPV14 protein better than other compounds, but its pharmaceutical potential should be re-evaluated due to the risk of metabolic interaction with the CYP3A4. Although carvacrol and allicin appear favorable from a pharmacokinetic perspective, the potential risk of hepatotoxicity for carvacrol and the low binding affinity for allicin are factors that limit the use of these compounds. However, the findings obtained from this study need to be supported by *in vitro* and *in vivo* studies.

**Keywords:** Sheep pox, Curcumin, Carvacrol, Allicin, Molecular docking

**PRUNUS SPINOSA L. MEYVE VE YAN ÜRÜNLERİNİN YEŞİL ANALİTİK KİMYA  
YAKLAŞIMIYLA İNCELENMESİ**  
*INVESTIGATION OF PRUNUS SPINOSA L. FRUIT AND BY-PRODUCTS USING A GREEN  
ANALYTICAL CHEMISTRY APPROACH*

**Öğr. Gör. Dr. Gizem YILDIRIM BAŞTEMUR**

İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü  
ORCID: 0000-0002-4634-4525

**Sabina ISMAYILZADA**

İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoteknoloji ve Genetik Programı  
ORCID: 0009-0002-6448-1758

**Prof. Dr. Sabriye PERÇİN ÖZKORUCUKLU**

İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Biyoteknoloji ve Genetik  
Mühendisliği Araştırma ve Uygulama Merkezi  
ORCID: 0000-0001-9778-2034

**ÖZET**

Bu çalışmada, *Prunus spinosa* L. bitkisinin farklı coğrafi kökenlere ve örnek türlerine bağlı olarak biyoaktif bileşik içeriğinde meydana gelen değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, meyve ve meyve reçeli örneklerinin fenolik bileşik profilleri ve antioksidan kapasiteleri, yeşil analitik kimya ilkeleri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Türkiye ve Azerbaycan'dan temin edilen örnekler, çevre dostu çözücüler olan etanol ve %0,1 sitrik asit kullanılarak ultrasonik prob destekli homojenizatör yardımıyla ekstrakte edilmiştir. Elde edilen ekstraktların antioksidan aktiviteleri DPPH, FRAP ve CUPRAC yöntemleri ile belirlenmiştir. *Prunus spinosa* L. meyve ve reçel örneklerinde beş fenolik bileşik ve dört antrakınon olmak üzere toplam dokuz biyoaktif bileşiğin eş zamanlı kantitatif analizi, yeşil HPLC-DAD yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Kromatografik ayırım, XTERRA RP18 (5 µm, 4,6 × 250 mm) kolonu kullanılarak, %0,5 fosforik asit (A) ve etanol (B) içeren gradiyent elüsyon sistemiyle sağlanmıştır. Yöntemin analitik performansı, sistem uygunluğu, tayin limiti (LOD), kantitatif tayin limiti (LOQ), doğruluk ve kesinlik parametreleri değerlendirilerek doğrulanmıştır. Elde edilen sonuçlar, ülke kökeni, örnek matrisi ve çözücü tipinin antioksidan kapasite üzerinde belirleyici etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu etkinin fenolik ve antrakınon bileşiklerin HPLC-DAD analizleriyle ortaya konan ve örnek türü ile ekstraksiyon koşullarına bağlı olarak değişen kantitatif dağılımlarıyla uyumlu olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, *Prunus spinosa* L.'nin zengin biyoaktif bileşik içeriği ve yüksek antioksidan kapasitesiyle fonksiyonel gıda ve doğal ürün araştırmaları açısından önemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışma, çevre dostu çözücüler kullanılarak geliştirilen yeşil HPLC-DAD yaklaşımının, bitkisel matrislerde biyoaktif bileşiklerin eş zamanlı analizinde güvenilir ve etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Prunus spinosa* L., Yeşil analitik kimya, Biyoaktif bileşikler, Antioksidan aktivite, Yeşil HPLC

**ABSTRACT**

This study aimed to investigate the variations in bioactive compound content of *Prunus spinosa* L. depending on different geographical origins and sample types. In this context, the phenolic compound profiles and antioxidant capacities of fruit and fruit jam samples were evaluated according to the principles of green analytical chemistry. Samples obtained from Türkiye and Azerbaijan were extracted using environmentally friendly solvents, ethanol and 0.1% citric acid, with the aid of an ultrasonic probe-assisted homogenizer. The antioxidant activities of the obtained extracts were determined using DPPH, FRAP, and CUPRAC methods. *Prunus spinosa* L. fruit and jam samples were subjected to the simultaneous quantitative analysis of a total of nine bioactive compounds, including five phenolic compounds and four anthraquinones, using a green HPLC-DAD method.

Chromatographic separation was achieved using a gradient elution system with 0.5% phosphoric acid (A) and ethanol (B) on an XTERRA RP18 (5 µm, 4.6 × 250 mm) column. The analytical performance of the method was validated by evaluating the parameters of system suitability, limit of detection (LOD), limit of quantitative detection (LOQ), accuracy, and precision. The results showed that country of origin, sample matrix, and solvent type had a decisive effect on antioxidant capacity. This effect was found to be consistent with the quantitative distributions of phenolic and anthraquinone compounds revealed by HPLC-DAD analysis, which varied depending on the sample type and extraction conditions. These findings reveal that *Prunus spinosa* L. has significant potential for functional food and natural product research due to its rich bioactive compound content and high antioxidant capacity. Furthermore, the study demonstrates that the green HPLC-DAD approach, developed using environmentally friendly solvents, is a reliable and effective method for the simultaneous analysis of bioactive compounds in plant matrices.

**Keywords:** *Prunus spinosa* L., Green analytical chemistry, Bioactive compounds, Antioxidant activity, Green HPLC

**KİMYASAL MODİFİKASYON YOLUYLA FONKSİYONELLEŞTİRİLEN PET  
LİFLERİNİN SU ARITIMINDA UYGULANABİLİRLİĞİ**  
*APPLICABILITY OF CHEMICALLY MODIFIED FUNCTIONALIZED PET FIBERS IN WATER  
TREATMENT*

**Dr. Mutluhan BIYIOĞLU**

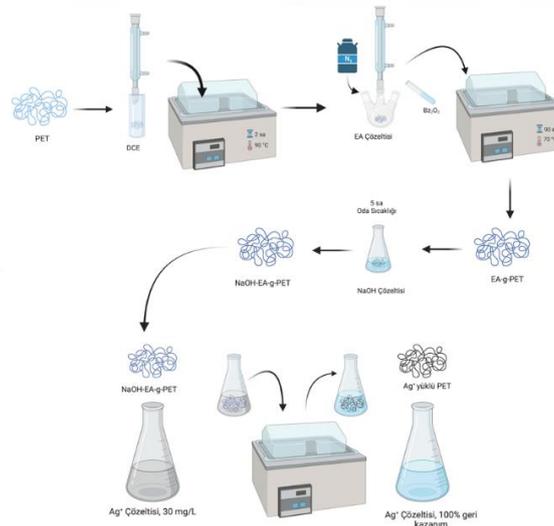
Kırıkkale University, Kırıkkale Vocational High School, Chemistry and Chemical Processing  
Technologies Department

**ORCID NO: 0000-0003-0752-2242**

**ÖZET**

Bu çalışmada, polietilen tereftalat (PET) lifleri yüzeyine etil akrilat (EA) monomerlerinin serbest radikal polimerizasyonu ile aşılması ve ardından alkali hidroliz uygulanarak karboksil (-COOH) gruplarıyla fonksiyonelleştirilmesi yoluyla yeni bir adsorban malzeme geliştirilmiştir. Aşılma veriminin monomer derişimi, zaman, sıcaklık ve başlatıcı derişimi ile değişimi incelenmiştir. Optimum monomer derişimi 6 mol/L, zaman 90 dak., sıcaklık 70°C ve başlatıcı derişimi  $6 \times 10^{-3}$  mol/L olarak bulunmuştur. Elde edilen EA-g-PET liflerinin gümüş ( $Ag^+$ ) ağır metal iyonlarının sudan giderimindeki adsorpsiyon performansı incelenmiştir. Yüzey modifikasyonu FTIR ve SEM analizleri ile doğrulanmıştır. Adsorpsiyon deneyleri, pH, temas süresi ve başlangıç metal iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak yürütülmüştür. Sonuçlar, maksimum adsorpsiyon kapasitesinin pH = 5,5 civarında elde edildiğini ve sistemin yaklaşık 90 dakika içerisinde dengeye ulaştığını göstermiştir. Başlangıç konsantrasyonunun artmasıyla adsorpsiyon kapasitesi önemli ölçüde yükselmiş ve 92,83 mg/g düzeyine ulaşmıştır. Kinetik veriler ikinci derece modele ( $R^2=0,997$ ), izoterm verileri ise Langmuir izoterm modeline ( $R^2 = 0,930$ ) yüksek uyum göstermiştir. Bu çalışma, atık PET liflerinin düşük maliyetli, çevre dostu ve yüksek verimli bir ağır metal adsorbantına dönüştürülebileceğini ortaya koyarak sürdürülebilir su arıtımı uygulamaları için umut verici bir alternatif sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Adsorpsiyon Kinetiği, Aşı Kopolimerizasyon, Atıksu Arıtımı, Metal Adsorpsiyonu.



**ABSTRACT**

In this study, a novel adsorbent material was developed by grafting ethyl acrylate (EA) monomers onto the surface of poly(ethylene terephthalate) (PET) fibers via free radical polymerization, followed by alkaline hydrolysis to introduce carboxyl (-COOH) functional groups. The effects of monomer concentration, reaction time, temperature, and initiator concentration on the grafting yield were systematically investigated. The optimum conditions were determined as a monomer concentration of 6 mol/L, reaction time of 90 min, temperature of 70 °C, and initiator concentration of  $6 \times 10^{-3}$  mol/L.

The adsorption performance of the obtained EA-g-PET fibers toward silver (Ag<sup>+</sup>) ions in aqueous solutions was evaluated. Surface modification was confirmed by FTIR and SEM analyses. Adsorption experiments were carried out as a function of solution pH, contact time, and initial metal ion concentration. The results indicated that the maximum adsorption capacity was achieved at pH 5.5 and that adsorption equilibrium was reached within approximately 90 min. The adsorption capacity increased significantly with increasing initial concentration, reaching a maximum value of 92.83 mg/g. Kinetic data were well fitted by the pseudo-second-order model (R<sup>2</sup> =0,997), while equilibrium data showed high conformity with the Langmuir isotherm model (R<sup>2</sup> =0,930). These findings demonstrate that waste PET fibers can be transformed into a low-cost, environmentally friendly, and highly efficient adsorbent for heavy metal removal, offering a promising alternative for sustainable water treatment applications.

**Keywords:** Adsorption Kinetics, Graft Copolymerization, Wastewater Treatment, Metal Adsorption.

## GİRİŞ

Su kirliliği, artan sanayileşme, hızlı nüfus artışı ve kontrolsüz üretim süreçleri nedeniyle günümüzde küresel ölçekte en önemli çevresel sorunlardan biri haline gelmiştir. Özellikle metal kaplama, fotoğrafçılık, elektronik, tekstil, tıbbi malzeme üretimi ve kataliz uygulamaları gibi birçok endüstriyel faaliyet sonucunda ağır metal iyonları içeren atık sular çevreye deşarj edilmektedir. Bu ağır metaller arasında yer alan gümüş iyonları (Ag<sup>+</sup>), sahip olduğu yüksek elektriksel iletkenlik, katalitik aktivite ve güçlü antibakteriyel özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak biyobozunur olmaması, çevrede birikme eğilimi göstermesi ve canlı organizmalar üzerinde toksik etkilere yol açabilmesi nedeniyle yüksek konsantrasyonlarda ciddi çevresel ve biyolojik riskler oluşturmaktadır. Ag<sup>+</sup> iyonlarının sucul ortamlarda birikmesi; mikroorganizmalar, balıklar ve diğer su canlıları üzerinde sitotoksik etkilere neden olmakta, besin zinciri aracılığıyla insan sağlığını da tehdit edebilmektedir. Bu nedenle atık sulardan gümüş iyonlarının etkin, ekonomik ve sürdürülebilir yöntemlerle uzaklaştırılması büyük önem taşımaktadır (Sharma ve ark., 2021; Behera ve ark., 2021; Du ve ark., 2024).

Ağır metal giderimi için kimyasal çöktürme, iyon değişimi, membran filtrasyonu, elektrokimyasal yöntemler ve solvent ekstraksiyonu gibi çeşitli teknikler geliştirilmiş olmasına rağmen, bu yöntemlerin çoğu yüksek işletme maliyeti, düşük seçicilik, ikincil kirlenici oluşumu ve karmaşık operasyon koşulları gibi dezavantajlara sahiptir. Bu bağlamda adsorpsiyon yöntemi; uygulama kolaylığı, düşük maliyet, yüksek verim, farklı konsantrasyon aralıklarında etkinlik gösterebilmesi, adsorbanın rejenerasyonu ve yeniden kullanılabilmesi gibi üstün özellikleri sayesinde en çok tercih edilen tekniklerden biri olarak öne çıkmaktadır (Goh ve ark., 2021; Moorthy ve ark., 2020).

Literatürde ağır metal adsorpsiyonu için doğal ve sentetik kökenli çok sayıda adsorban materyal geliştirilmiştir. Killer, aktif karbonlar, zeolitler, biyopolimerler, tarımsal atıklar ve çeşitli kompozit malzemeler bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır (Bukallah ve ark., 2006; Yao ve ark., 2010). Bununla birlikte, bu adsorbanların önemli bir kısmı düşük adsorpsiyon kapasitesi, zayıf mekanik dayanım, sınırlı yüzey fonksiyonelliği ve zor desorpsiyon süreçleri gibi dezavantajlara sahiptir. Son yıllarda ise yüzey özellikleri kontrol edilebilen, kimyasal olarak kararlı ve fonksiyonel grup yoğunluğu yüksek olan polimerik adsorbanlar üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Özellikle aşı (graft) kopolimerizasyonu ile yüzeyi fonksiyonelleştirilen polietilen tereftalat (PET) lifleri, sahip oldukları yüksek yüzey alanı, iyi mekanik dayanım, kimyasal stabilite, lif formunda olmaları sayesinde kolay kullanım ve sistemden ayrılabilme gibi avantajları nedeniyle dikkat çekmektedir (Belpaire ve ark., 2015; Arshad ve ark., 2020; Poopal ve ark., 2024).

PET lifleri üzerine gerçekleştirilen aşı polimerizasyonu ile karboksil (-COOH), amino (-NH<sub>2</sub>), amid (-CONH<sub>2</sub>), nitril (-CN) ve tiyokarbamat gibi metal bağlama yeteneği yüksek fonksiyonel gruplar kazandırılabilir. Bu fonksiyonel gruplar, koordinasyon bağları, elektrostatik etkileşimler ve şelat oluşumu yoluyla metal iyonlarına karşı yüksek afinite göstermektedir. Özellikle karboksil ve amino gruplarının Ag<sup>+</sup> iyonları ile güçlü kompleksler oluşturduğu ve bu sayede yüksek adsorpsiyon kapasitesi sağladığı literatürde geniş biçimde rapor edilmiştir (Minhas ve ark., 2021; Sudarshan ve ark., 2022; Dutta ve ark., 2024).

Alkali hidroliz ile oluşturulan karboksilat grupları ve karbon disülfür (CS<sub>2</sub>) ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyonları sonucu elde edilen kükürt içeren fonksiyonel yapıların ise yumuşak asit–yumuşak baz etkileşimleri sayesinde gümüş iyonlarına karşı daha yüksek seçicilik gösterdiği bilinmektedir.

Bu nedenle NaOH ve CS<sub>2</sub> ile modifiye edilmiş PET lifleri gibi fonksiyonelleştirilmiş polimerik adsorbanların geliştirilmesi, hem yüksek adsorpsiyon kapasitesi hem de kolay rejenerasyon özellikleri sayesinde atık sulardan Ag<sup>+</sup> iyonlarının giderimi için son derece umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Ayrıca bu tür lifsi adsorbanların kolon sistemlerinde kullanılabilmesi, filtrasyon süreçlerine entegre edilebilmesi ve çoklu kullanım döngülerinde performanslarını koruyabilmesi, endüstriyel ölçekte uygulanabilirlik açısından önemli avantajlar sağlamaktadır.

Bu çalışma, sulu çözeltilerden gümüş iyonu (Ag<sup>+</sup>) giderimi için sülfür (CS<sub>2</sub>) modifiye polietilen tereftalat (PET) liflerin (CS<sub>2</sub>-NaOH/EA-PET) etkili kullanımını göstermektedir. Kimyasal modifikasyonlar, adsorpsiyon kapasitesini ve yüzey reaktivitesini artıran sülfür ve karboksil grupları dahil olmak üzere aktif fonksiyonel gruplar getirmiştir.

## YÖNTEM

### Materyaller

SASA Co. (Adana, Türkiye)'dan polietilen tereftalat (PET) lifleri (122 dTex) temin edilmiştir. Çalışmada Merck (Almanya) marka etanol, aseton, etil akrilat (EA) ve 1,2-dikloroetan (DCE); Sigma Aldrich (Almanya) marka benzoil peroksit (Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), nitrik asit (HNO<sub>3</sub>), hidroklorik asit (HCl), karbon disülfür (CS<sub>2</sub>), gümüş nitrat ve sodyum hidroksit (NaOH) kullanılmıştır.

### Sentez

0,3 g PET lifleri 6 saat boyunca bir soxhlet sistemi kullanılarak asetonda yıkanmış, kurutulmuş ve 100 mL Pyrex tüplere yerleştirilmiştir. Lifler 90 °C'de 2 saat boyunca DCE çözücüsü içinde şişirilmiştir. Bundan sonra, fazla çözücü filtre kağıdı kullanılarak liflerden uzaklaştırılmış ve lifler hemen aşırı kopolimerizasyon ortamına yerleştirilmiştir (Arslan ve Günay, 2016; Arslan ve Günay, 2017).

EA monomerleri, azot gazı girişleri olan 100 mL'lik 3 boyunlu polimerizasyon tüplerine konulmuştur. Daha sonra PET lifleri, monomer ve su içeren polimerizasyon tüplerine yerleştirilmiştir. Tüpler, termal dengeye ulaşmak için 20 dakika boyunca azot gazı akışı altında sabit sıcaklıktaki bir su banyosunda bırakılmıştır. Aseton içinde uygun konsantrasyonda 2 mL Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltisi eklenerek toplam hacim 20 mL olacak şekilde polimerizasyon tüpüne eklenmiştir. Aşılama işlemi belirtilen süreler boyunca azot gazı altında gerçekleştirilmiştir.

Aşılama sonrası, PET lifleri polimerizasyon tüplerinden çıkarılmış ve artık çözücü, monomer, homopolimer ve kopolimer bir soxhlet sisteminde aseton kullanılarak yıkanmıştır. Lifler etüvde kurutulmuş ve tartılmıştır (Arslan ve Günay, 2017).

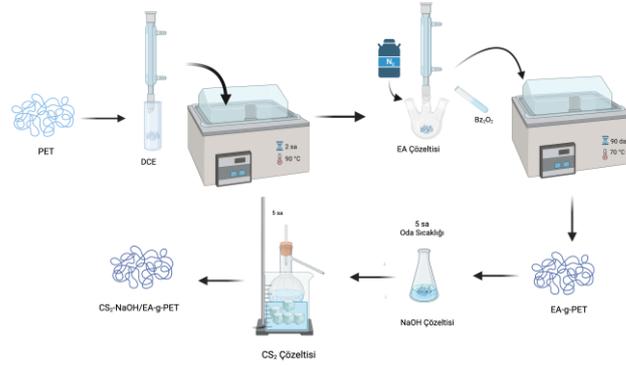
Aşılama yüzdesi aşağıdaki denklem kullanılarak gravimetrik olarak hesaplanmıştır:

$$\text{Aşılama (\%)} = [(g_m - g_0)/g_0] \times 100$$

Formülde: g<sub>0</sub>=Başlangıçtaki lifin kütlesini; g<sub>m</sub>=Aşılama sonrası lifin kütlesini göstermektedir.

### Modifikasyonlar

EA-PET lifleri, adsorpsiyon kapasitelerini artırmak için NaOH ve CS<sub>2</sub> ile modifiye edilmiştir. Elde edilen modifiye PET lifleri Ag<sup>+</sup> iyonu adsorpsiyonu için kullanılmış ve modifikasyonların PET liflerinin adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkileri belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Sentez ve modifikasyon aşamaları.

**NaOH Modifikasyonu:** Bu çalışmada, EA-PET lifleri, polimer yapısındaki -OH ve -O<sup>-</sup> gruplarının sayısını artırmak ve -OH gruplarını -O<sup>+</sup> Na tuzlarına dönüştürerek Ag<sup>+</sup> iyonu ile daha kolay değişim sağlamak için oda sıcaklığında 5 saat boyunca 0,5 M NaOH (aq) içinde modifiye edilmiştir. NaOH/EA-PET lifleri su ve aseton ile yıkanmış, vakumlu fırında kurutulmuş ve adsorpsiyon için kullanılmadan önce yapısal olarak analiz edilmiştir (González-Muñoz ve ark., 2006).

**CS<sub>2</sub> Modifikasyonu:** İyonlar için adsorpsiyon kapasitesini ve afinitiyi artırmak için, NaOH/EA-PET lifleri bir soxhlet sisteminde buzlu su içinde 30 mL CS<sub>2</sub> ile modifiye edilmiştir. Reaksiyonu 46 °C'de 5 saat kaynatılmış ve gece boyunca oda sıcaklığında bırakılmıştır. Daha sonra karışım süzölmüş ve CS<sub>2</sub>-NaOH/EA-PET lifleri, su ve aseton ile yıkanmış ve vakumlu etüvde kurutulmuştur (Ravikumar ve ark., 2011).

#### Fiziksel ve Kimyasal Karakterizasyon Testleri

**SEM:** Modifiye PET liflerinin morfolojik özellikleri, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (KÜBTUAM) Elektron Mikroskobu Laboratuvarı'ndaki Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM, Jeol JSM 5600, Tokyo) kullanılarak analiz edilmiştir.

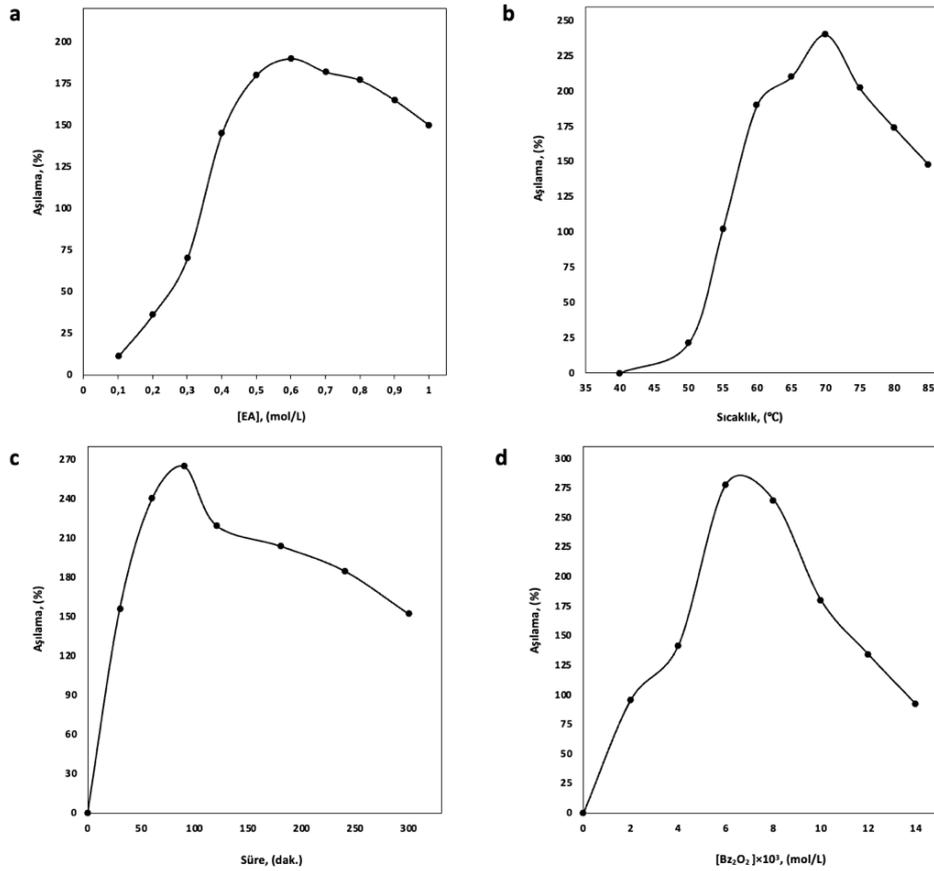
**FTIR:** Fonksiyonel grup analizi Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopisi (Bruker Vertex 70V, ABD) ile Zayıflatılmış Toplam Yansıma (ATR) ataşmanı kullanılarak yapılmıştır. Tarama hızı 32 cm<sup>-1</sup> ve çözünürlük Orta Kızılötesi (MIR, 400-4000 cm<sup>-1</sup>) bölgesinde 4 cm<sup>-1</sup> olmuştur.

**Adsorban Kapasitesi:** Atomik Adsorban Spektrofotometresi (AAS) (GBC 933AA) kullanılarak ölçülmüştür.

#### ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

##### Sentez

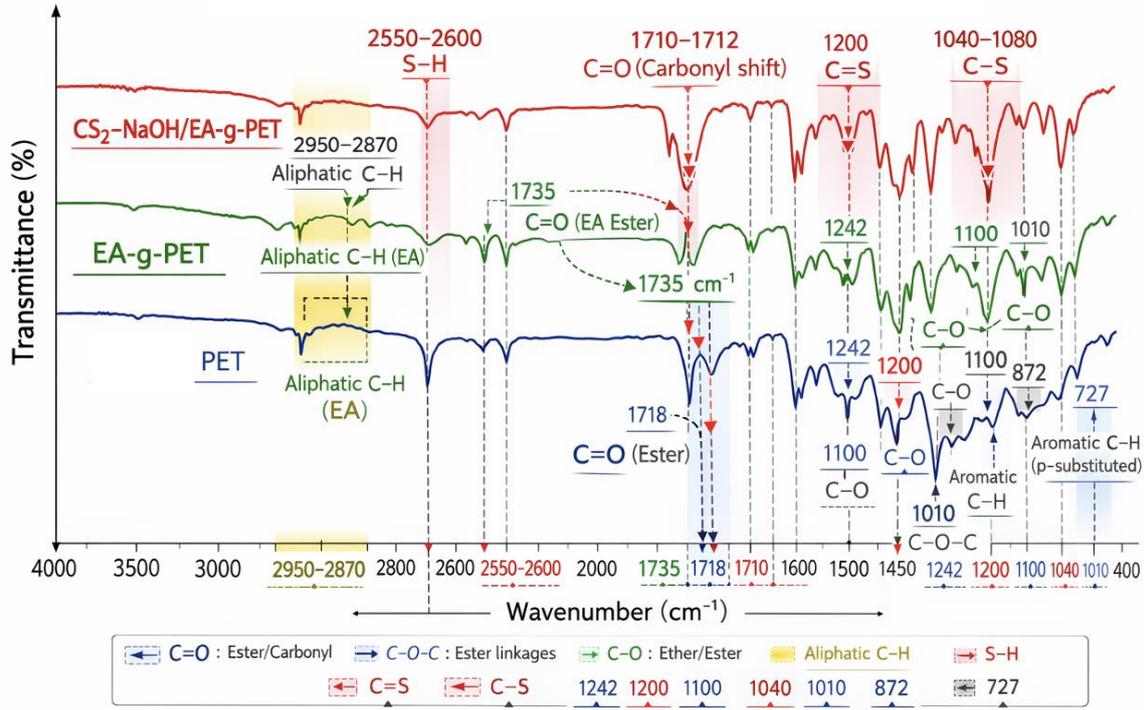
Polieten tereftalat (PET) lifleri yüzeyine etil akrilat (EA) monomerlerinin serbest radikal polimerizasyonu ile aşılması ve ardından alkali hidroliz uygulanarak karboksil (-COOH) gruplarıyla fonksiyonelleştirilmesi yoluyla yeni bir adsorban malzeme geliştirilmiştir. Aşılma verimine monomer derişimi, zaman, sıcaklık ve başlatıcı derişimi etkisi incelenmiştir. Optimum monomer derişimi 6 mol/L (Şekil 2a), zaman 90 dak. (Şekil 2b), sıcaklık 70°C (Şekil 2c) ve başlatıcı derişimi  $6 \times 10^{-3}$  mol/L (Şekil 3d) olarak bulunmuştur.



Şekil 2. Aşı kopolimerizasyonu; Derişim çalışması (a) Sıcaklık çalışması (b) Zaman çalışması (c) Başlatıcı derişimi çalışması (d).

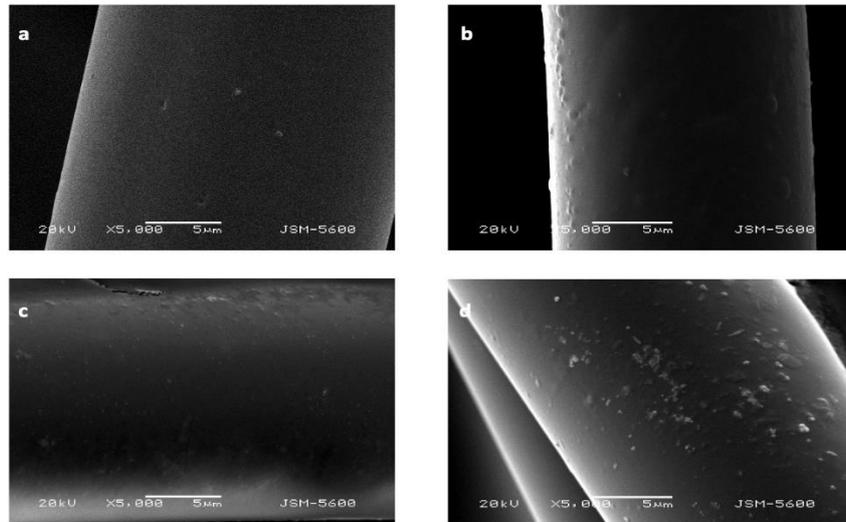
### PET Lif Adsorbantının Karakterizasyonu

FTIR spektrumları incelendiğinde PET, EA-g-PET ve CS<sub>2</sub>-NaOH/EA-g-PET numuneleri arasında belirgin yapısal farklılıklar gözlenmiştir (Şekil 3). Saf PET liflerine ait spektrumda, ester karbonil grubuna karşılık gelen ~1715–1720 cm<sup>-1</sup> bandı, C–O–C gerilme titreşimleri (~1240–1100 cm<sup>-1</sup>) ve aromatik halka titreşimleri (~725–870 cm<sup>-1</sup>) karakteristik olarak görülmektedir. Etil akrilatın PET yüzeyine başarıyla aşılması sonrasında, ~1730 cm<sup>-1</sup> civarındaki karbonil (C=O) bandının şiddetinde artış ve ~2960–2870 cm<sup>-1</sup> aralığında alifatik C–H gerilme titreşimlerinin belirginleşmesi, EA zincirlerinin PET yüzeyine kovalent olarak bağlandığını göstermektedir. Ayrıca, ~1160–1180 cm<sup>-1</sup> civarında gözlenen yeni bantlar, EA'ya ait ester gruplarının varlığını doğrulamaktadır (Arslan ve Günay, 2018). Alkali hidroliz işlemi sonrası elde edilen CS<sub>2</sub>-NaOH/EA-g-PET numunesinde ise, ~1710 cm<sup>-1</sup> civarındaki ester karbonil bandının şiddetinde azalma, buna karşılık ~1550–1610 cm<sup>-1</sup> aralığında karboksilat (-COO<sup>-</sup>) titreşimlerine ait yeni bantların ortaya çıkması, ester gruplarının hidrolizle karboksil (-COOH) fonksiyonel gruplarına dönüştüğünü göstermektedir. Ayrıca ~3200–3500 cm<sup>-1</sup> aralığında genişleyen –OH bandı, yüzeyde hidroksil ve karboksil gruplarının arttığını doğrulamaktadır. Bu sonuçlar, EA monomerinin PET liflerine başarılı şekilde aşıldığını ve uygulanan alkali hidroliz işlemi ile yüzeyde ağır metal iyonları için aktif bağlanma bölgeleri olan karboksil gruplarının oluşturulduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Böylece elde edilen modifiye edilmiş PET lifleri, yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip çevre dostu bir ağır metal adsorbenti olarak kullanılabilir niteliktedir (Arslan ve Günay, 2017).



Şekil 3. Modifiye PET liflerinin FTIR spektrumları.

Şekil 4'te SEM görüntüleri, modifikasyonun ardından PET liflerinin yüzey pürüzlülüğünü ve morfolojik değişikliklerini göstermektedir. Şekil 4a pürüzsüz ve homojen bir yüzeye sahip orijinal PET liflerini göstermektedir. Şekil 4b, EA ile aşılansmış PET liflerine karşılık gelmektedir ve burada EA'nın lif üzerinde bir kaplama tabakası oluşturduğu açıkça görülmektedir. Şekil 4c, CS<sub>2</sub> ve alkali muamele sonrası lif yüzeyinde oluşan yoğun pürüzlenme ve mikro-yapısal düzensizlikler, sülfür fonksiyonel gruplarının başarılı şekilde yüzeye bağlandığını göstermektedir. Şekil 4d'de Ag<sup>+</sup> adsorpsiyonu sonrası lif yüzeyinde gözlenen yoğun partikül birikimi, CS<sub>2</sub> fonksiyonlu yüzeyin metal iyonlarına karşı yüksek afiniteye sahip olduğunu kanıtlamaktadır (Arslan ve Günay, 2017).



Şekil 4. Orijinal PET lifinin (a) EA-g-PET lifinin (b) CS<sub>2</sub>-NaOH/EA-PET lifinin (c) Ag<sup>+</sup>-CS<sub>2</sub>-NaOH/EA-PET lifinin (d) SEM görüntüleri

### Adsorpsiyon Çalışması

Adsorplanan  $Ag^+$  iyonu miktarı aşağıdaki denklem ile hesaplanmıştır.

$$q_e = (C_0 - C_e) / V \times m$$

$q_e$  = modifiye PET lifleri üzerine adsorbe edilen  $Ag^+$  iyonu (mg/g)

$C_0$  =  $Ag^+$  iyonu çözeltisinin başlangıç konsantrasyonu (mg/L)

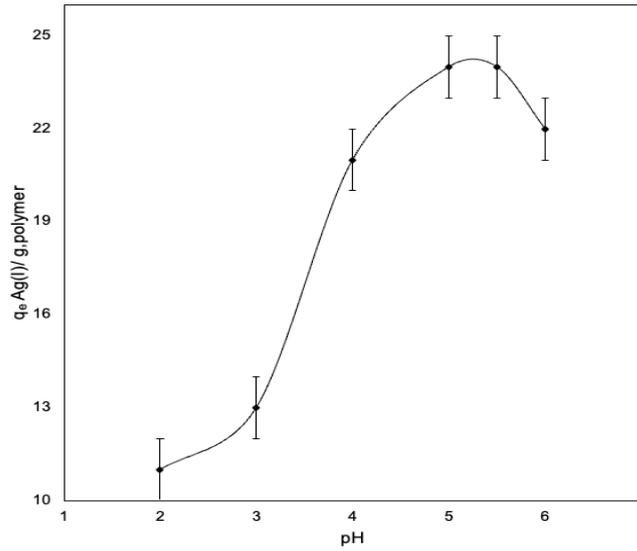
$C_e$  =  $Ag^+$  iyonu çözeltisinin denge konsantrasyonu (mg/L)

$V$  =  $Ag^+$  iyonu çözeltisinin hacmi (L)

$m$  = modifiye PET lif miktarı (g)

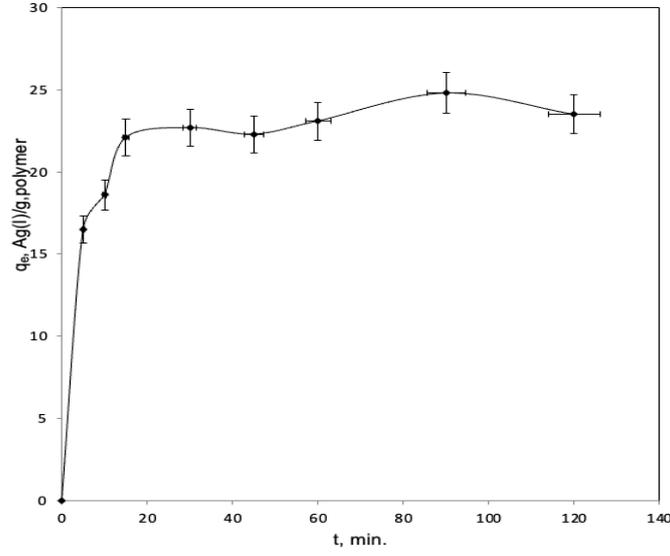
Adsorpsiyon üzerinde pH'nın etkileri, zaman içinde adsorpsiyonda meydana gelen değişiklikler, maksimum denge adsorpsiyonu, adsorpsiyon kinetiği ve adsorpsiyon izotermi incelenmiştir.

**Şekil 5'te**,  $CS_2$ -NaOH/EA-PET liflerinin  $Ag^+$  iyonunun farklı pH değerlerinde adsorplama kapasitesi incelenmiştir. Grafik incelendiğinde, pH'nın metal iyonu adsorpsiyonu üzerindeki etkisi, 2–6 pH aralığında incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, pH artışı ile birlikte adsorpsiyon kapasitesi belirgin şekilde artmış ve pH 5–5,5 aralığında 24 mg/g ile maksimum değerine ulaşmıştır. Düşük pH değerlerinde (2–3), fonksiyonel grupların aşırı protonlanması aktif bağlanma bölgelerinin kullanılabilirliğini azaltarak düşük adsorpsiyon verimine yol açmıştır. Buna karşılık, orta pH değerlerinde karboksilat ve sülfür içeren fonksiyonel grupların deprotonasyonu teşvik edilerek metal iyonları ile elektrostatik çekim ve koordinatif etkileşimler güçlenmiştir. pH 6'da gözlenen hafif azalma ise, çözeltide metal hidroksit türlerinin oluşumuna bağlanmaktadır (Arslan ve ark., 2022).



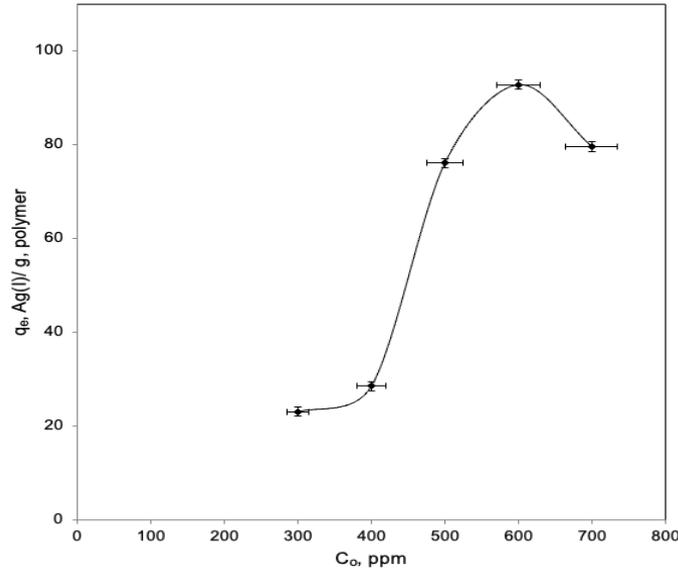
**Şekil 5.** pH etkisi:  $[Ag^+] = 300$  mg/L;  $T = 25$  °C;  $t = 150$  dak.

**Şekil 6**,  $Ag^+$  iyonlarının adsorpsiyon kapasitesinin ( $q_e$ , g/polimer) zamana bağlı değişimini göstermektedir. Temas süresinin metal iyonu adsorpsiyonu üzerindeki etkisi, 0–120 dakika aralığında incelenmiştir. Adsorpsiyon süreci, ilk aşamada hızlı bir tutunma davranışı sergilemiş ve ilk 15 dakika içerisinde denge kapasitesinin yaklaşık %90'ına ulaşmıştır. Bu durum, yüzeyde bulunan aktif bağlanma bölgelerinin fazlalığı ve güçlü elektrostatik çekim etkisine atfedilmektedir. Takip eden süreçte, yüzey aktif merkezlerinin kademeli olarak dolması ve difüzyon sınırlamaları nedeniyle adsorpsiyon hızı giderek azalmıştır. Dengeye 90 dakika sonunda ulaşılmış olup, maksimum adsorpsiyon kapasitesi 24,8 mg/g olarak belirlenmiştir (Ünlü ve ark., 2020).



Şekil 6. Süre etkisi:  $[Ag^+] = 300 \text{ mg/L}$ ;  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $\text{pH} = 5,5$

Şekil 7, başlangıç konsantrasyonu ( $C_0$ , ppm) ile  $Ag^+$  iyonlarının adsorpsiyon kapasitesi ( $q_e$ , g/polimer) arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Başlangıç metal iyonu konsantrasyonunun adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisi 300–700 ppm aralığında incelenmiştir. Sonuçlara göre, başlangıç konsantrasyonunun artmasıyla birlikte adsorpsiyon kapasitesi belirgin şekilde artmış ve 600 ppm’de 92,8 mg/g ile maksimum değerine ulaşmıştır. Bu durum, artan konsantrasyon gradyenti sayesinde kütle transferinin hızlanması ve metal iyonlarının aktif bağlanma bölgeleriyle daha sık etkileşime girmesine bağlanmaktadır. Ancak konsantrasyonun 700 ppm’ye çıkarılmasıyla birlikte, aktif merkezlerin doygunluğa ulaşması ve difüzyon sınırlamaları nedeniyle adsorpsiyon kapasitesinde hafif bir düşüş gözlenmiştir (Taştan ve ark., 2023).



Şekil 7. İyon derişiminin etkisi:  $t = 90 \text{ dak.}$ ;  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $\text{pH} = 5,5$

### Adsorpsiyon İzotermi

İzoterm, adsorpsiyon sistemlerinin bileşimini aydınlatmak için metal iyonlar ve adsorbanlar arasındaki spesifik ilişkileri tasvir etmenin bir yoludur.

Ag<sup>+</sup> iyonu için CS<sub>2</sub>-NaOH/EA-PET liflerinin adsorpsiyon kapasitesini değerlendirmek için Langmuir ve Freundlich izotermi kullanılmıştır ( Tablo 1) (Bıyıkoglu, 2025).

Langmuir denklemi aşağıdaki gibi verilmiştir:

$$C_e/q_e = [(1 - q_m) \times K_L] + (C_e/q_m)$$

Formülde: q<sub>e</sub> CS<sub>2</sub>-NaOH/EA-PET lifleri üzerinde adsorbe edilen Ag<sup>+</sup> iyonunun denge miktarını; q<sub>m</sub> maksimum adsorpsiyon kapasitesini; C<sub>e</sub> denge Ag<sup>+</sup> iyonunun konsantrasyonunu ve K<sub>L</sub> Langmuir adsorpsiyon sabitini ifade etmektedir.

Freundlich denklemi aşağıdaki gibi ifade edilir:

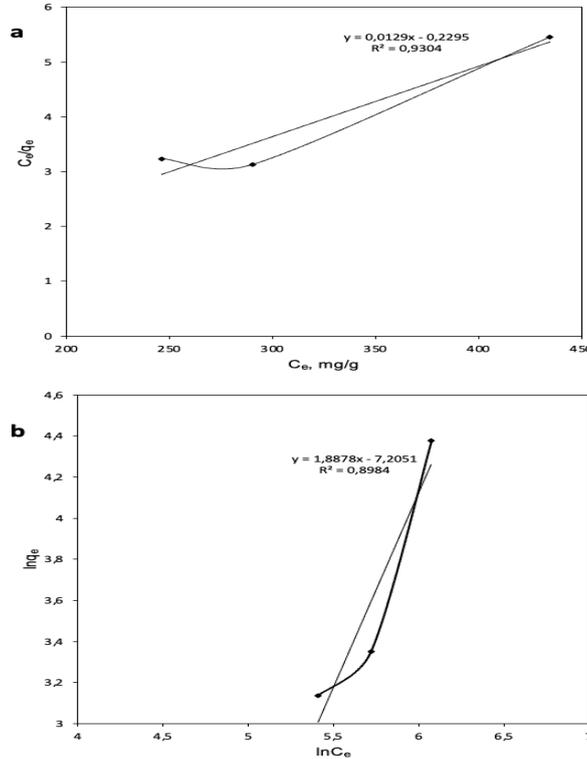
$$\ln q_e = \ln K_F + [(1/n) \times \ln C_e]$$

Formülde: q<sub>e</sub> CS<sub>2</sub>-NaOH/EA-PET lifleri üzerinde adsorbe edilen Ag<sup>+</sup> iyonunun denge miktarını; C<sub>e</sub> denge Ag<sup>+</sup> iyonunun konsantrasyonunu; K<sub>F</sub> Freundlich adsorpsiyon katsayısı ve n sabit bir parametredir.

**Tablo 1.** Langmuir ve Freundlich izotermi

Deneysel	Langmuir izoterm parametreleri			Freundlich izoterm parametreleri		
q <sub>e</sub> mg/g	q <sub>m</sub> mg/g	K <sub>L</sub> L/mg	R <sup>2</sup>	K <sub>F</sub> mg/g	n	R <sup>2</sup>
92,8	77,62	-0,0563	0,930	85,72	1,76	0,8984

Tablodan elde edilen verilere göre Ag<sup>+</sup> iyonlarının adsorpsiyonu hem Langmuir (Şekil 8a) hem de Freundlich (Şekil 8b) izoterm modelleriyle değerlendirilmiştir. Deneysel maksimum kapasite (q<sub>e</sub>) 92,8 mg/g olarak bulunmuş, Langmuir modeliyle hesaplanan teorik kapasite (q<sub>m</sub>) ise 77,62 mg/g olarak elde edilmiştir. Bu değerlerin birbirine oldukça yakın olması, deneysel sonuçların Langmuir modeline iyi uyum sağladığını göstermektedir. Ayrıca Langmuir sabiti (K<sub>L</sub> = -0,0563 L/mg) adsorbanın Ag<sup>+</sup> iyonlarına karşı yüksek afiniteye sahip olduğunu işaret etmektedir. Determinasyon katsayısı (R<sup>2</sup> = 0,9304) oldukça yüksek bulunmuş ve bu durum adsorpsiyon sürecinin homojen yüzeylerde tek tabakalı olarak gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Freundlich modeli de sistemin açıklanmasında kullanılabilir; n değerinin 1,76 olması, adsorpsiyonun elverişli olduğunu göstermektedir. Ancak Freundlich modeli için elde edilen R<sup>2</sup> değeri (0,8984), Langmuir modeline kıyasla daha düşük olduğundan, Ag<sup>+</sup> iyonlarının adsorpsiyonunun Langmuir izotermine daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Bıyıkoglu, 2025).



**Şekil 8.** Langmuir izotermi (a) Freundlich izotermi (b).

### Kinetik Çalışması

Adsorpsiyon mekanizmasını tanımlamak için kütle transferinin mi yoksa kimyasal reaksiyonun mu gerçekleştiğini bilmek önemlidir. Bu nedenle, birinci ve ikinci dereceden adsorpsiyon kinetik modelleri kullanılmaktadır (Tablo 2) (Bıyıkoğlu, 2025).

Birinci dereceden kinetik model şu şekilde verilir:

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - k_1 t$$

Formülde:  $q_t$  t zamanında adsorbe edilen  $Ag^+$  iyon miktarı;  $q_e$  dengede adsorbe edilen  $Ag^+$  iyon miktarıdır (mg/g);  $k_1$  birinci dereceden adsorpsiyon hız sabitidir ( $dak^{-1}$ ).

İkinci dereceden kinetik model şu şekilde verilmiştir:

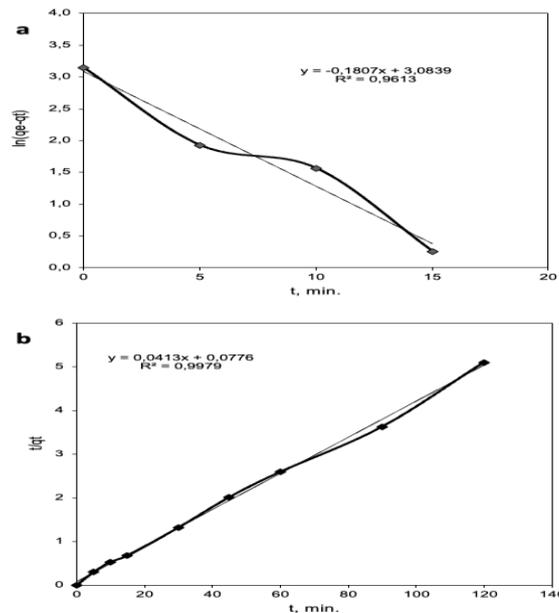
$$t/q_t = (1/k_2 q_e^2) + (t/q_e)$$

Formülde:  $q_t$  t zamanında adsorbe edilen  $Ag^+$  iyon miktarı;  $q_e$  dengede adsorbe edilen  $Ag^+$  iyon miktarı (mg/g);  $k_2$  ikinci dereceden adsorpsiyon hız sabitidir ( $mg/(g \text{ dak}^{-1})$ ).

**Tablo 2.** Birinci ve ikinci derece kinetik modelleri

DeneySEL	Pseudo-birinci derece kinetik modeli			Pseudo-ikinci derece kinetik modeli		
	$q_e$ mg/g	$q_e$ (teorik) mg/g	$k_1$ ( $dak^{-1}$ )	$R^2$	$k_2$ ( $dak^{-1}$ )	$q_e$ (teorik) mg/g
24,8	23,48	0,1807	0,9613	0,0219	24,21	0,9979

Kinetik verilere göre  $Ag^+$  iyonlarının adsorpsiyonu hem pseudo-birinci derece hem de pseudo-ikinci derece kinetik modelleriyle değerlendirilmiştir (Şekil 9). Deneysel denge kapasitesi ( $q_e$ ) 24,8 mg/g olarak bulunmuş, pseudo-birinci derece modelde (Şekil 9a) hesaplanan teorik kapasite 23,48 mg/g değerine yakın olsa da, modelin determinasyon katsayısı ( $R^2 = 0,9613$ ) nispeten düşük bulunmuştur. Buna karşılık pseudo-ikinci derece modelde teorik kapasite 24,21 mg/g olarak hesaplanmış ve bu değer deneysel sonuca daha yakın çıkmıştır. Ayrıca pseudo-ikinci derece modelin (Şekil 9b)  $R^2$  değeri (0,9979), adsorpsiyon sürecinin bu modele yüksek uyum gösterdiğini kanıtlamaktadır. Bu sonuçlar,  $Ag^+$  iyonlarının adsorpsiyonunun hız sınırlayıcı basamağının kimyasal adsorpsiyon (chemisorption) ile ilişkili olduğunu ve adsorban yüzeyindeki fonksiyonel gruplarla  $Ag^+$  iyonları arasında elektron paylaşımı veya değişimi gibi güçlü etkileşimlerin rol oynadığını göstermektedir (Bıyıkoğlu, 2025).



**Şekil 9.** CS<sub>2</sub>-NaOH/EA-PET lifleri üzerine  $Ag^+$  iyonları için birinci derece (a) ve ikinci derece (b) kinetik grafikleri

## SONUÇ

Bu çalışmada, polietilen tereftalat (PET) lifleri yüzeyine etil akrilat (EA) monomerlerinin serbest radikal polimerizasyonu ile aşılması ve ardından alkali hidroliz uygulanarak karboksil (-COOH) gruplarıyla fonksiyonelleştirilmesi yoluyla yeni bir adsorban malzeme geliştirilmiştir. Aşılma veriminin monomer derişimi, zaman, sıcaklık ve başlatıcı derişimi incelenmiştir. Optimum monomer derişimi 6 mol/L, zaman 90 dak., sıcaklık 70°C ve başlatıcı derişimi  $6 \times 10^{-3}$  mol/L olarak bulunmuştur. Elde edilen EA-g-PET liflerinin gümüş (Ag<sup>+</sup>) ağır metal iyonlarının sudan giderimindeki adsorpsiyon performansı incelenmiştir. Yüzey modifikasyonu FTIR ve SEM analizleri ile doğrulanmıştır. Adsorpsiyon deneyleri, pH, temas süresi ve başlangıç metal iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak yürütülmüştür. Sonuçlar, maksimum adsorpsiyon kapasitesinin pH = 5,5 civarında elde edildiğini ve sistemin yaklaşık 90 dakika içerisinde dengeye ulaştığını göstermiştir. Başlangıç konsantrasyonunun artmasıyla adsorpsiyon kapasitesi önemli ölçüde yükselmiş ve 92,83 mg/g düzeyine ulaşmıştır. Kinetik veriler ikinci derece modele ( $R^2 = 0,99$ ), izoterm verileri ise Langmuir izoterm modeline ( $R^2 = 0,93$ ) yüksek uyum göstermiştir. Bu çalışma, atık PET liflerinin düşük maliyetli, çevre dostu ve yüksek verimli bir ağır metal adsorbantına dönüştürülebileceğini ortaya koyarak sürdürülebilir su arıtımı uygulamaları için umut verici bir alternatif sunmaktadır.

## KAYNAKÇA

- Arshad, H., Imran, M., & Ashraf, M. 2020. Toxic effects of Red-S3B dye on soil microbial activities, wheat yield, and their alleviation by pressmud application. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 204: 111030.
- Arslan, M., & Günay, K. 2017. Synthesis of amine-functionalized methacrylic acid-g-poly(ethylene terephthalate) fiber and its Congo red removal ability. *Polymer Bulletin*, 75(4): 1701–1713.
- Arslan, M., & Günay, K. 2018. Synthesis of modified poly(ethylene terephthalate) fibers with antibacterial properties and their characterization. *International Journal of Polymeric Materials*, 68(14): 811–818.
- Arslan, M., Yılmaz, M. N., Günay, K., & Ünlü, N. 2022. Removing selenite ions (SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) from aqueous solutions by 4-vinyl pyridine monomer grafted poly(ethylene terephthalate) fibers and an estimation of its adsorption mechanism over pH dependency of the adsorption. *Polymer Bulletin*, 80(3): 3135–3152.
- Behera, M., Nayak, J., Banerjee, S., Chakraborty, S., & Tripathy, S. K. 2021. A review on the treatment of textile industry waste effluents towards the development of efficient mitigation strategy: An integrated system design approach. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(4): 105277.
- Belpaire, C., Reyns, T., Geeraerts, C., Van Loco, J. 2015. Zehirli tekstil boya ları yabancı Avrupa yılan balığı *Anguilla anguilla*'da birikiyor . *Kemosfer*. 138:784–91.
- Bıyık oğlu, M. 2025. Innovative approaches in wastewater treatment: kinetic and isotherm investigation of dye adsorption on sulfur-modified PET fibers. *Research on Chemical Intermediates*, 51(6), 3281–3299.
- Bozkaya, O., Günay, K., Arslan, M., & Gök, Z. G. 2021. Removal of anionic dyes with glycidyl methacrylate-grafted polyethylene terephthalate (PET) fibers modified with ethylenediamine. *Research on Chemical Intermediates*, 47(5): 2075–2093.
- Bukallah, S., Rauf, M., & Alali, S. 2006. Removal of Methylene Blue from aqueous solution by adsorption on sand. *Dyes and Pigments*, 74(1): 85–87.
- Du, J., Yu, Z., Li, J., Xie, S., Chen, L., & Lin, J. 2024. Design of high-performance electro-driven nanofiltration membrane via facile co-deposition of pyrogallol and polyethyleneimine for sustainable resource recovery from landfill leachate concentrate. *Advanced Membranes*, 4: 100106.
- Dutta, S., Adhikary, S., Bhattacharya, S., Roy, D., Chatterjee, S., Chakraborty, A., Rajak, P. 2024. Contamination of textile dyes in aquatic environment: Adverse impacts on aquatic ecosystem and human health, and its management using bioremediation. *Journal of Environmental Management*, 353: 120103.

- Goh, P., Wong, K., & Ismail, A. 2021. Membrane technology: A versatile tool for saline wastewater treatment and resource recovery. *Desalination*, 521: 115377.
- González-Muñoz, M. J., Rodríguez, M. A., Luque, S., & Álvarez, J. R. 2006. Recovery of heavy metals from metal industry waste waters by chemical precipitation and nanofiltration. *Desalination*, 200(1-3): 742-744.
- Minhas, P. S., Saha, J. K., Dotaniya, M., Sarkar, A., & Saha, M. 2021. Wastewater irrigation in India: Current status, impacts and response options. *The Science of the Total Environment*, 808: 152001.
- Moorthy, A. K., Rathi, B. G., Shukla, S. P., Kumar, K., & Bharti, V. S. 2020. Acute toxicity of textile dye Methylene blue on growth and metabolism of selected freshwater microalgae. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 82: 103552.
- Poopal, R., Ashwini, R., Ramesh, M., Li, B., & Ren, Z. 2022. Triphenylmethane dye (C<sub>52</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>) is potentially a hazardous substance in edible freshwater fish at trace level: toxicity, hematology, biochemistry, antioxidants, and molecular docking evaluation study. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(11): 28759-28779.
- Ravikumar, L., Kalaivani, S. S., Murugesan, A., Vidhyadevi, T., Karthik, G., Kirupha, S. D., & Sivanesan, S. 2011. Synthesis, characterization, and heavy metal ion adsorption studies of polyamides, polythioamides having pendent chlorobenzylidene rings. *Journal of Applied Polymer Science*, 122(3): 1634-1642.
- Sharma, J., Sharma, S., & Soni, V. 2021. Classification and impact of synthetic textile dyes on Aquatic Flora: A review. *Regional Studies in Marine Science*, 45: 101802.
- Sudarshan, S., Harikrishnan, S., RathiBhuvanewari, G., Alamelu, V., Aanand, S., Rajasekar, A., & Govarthanam, M. 2022. Impact of textile dyes on human health and bioremediation of textile industry effluent using microorganisms: current status and future prospects. *Journal of Applied Microbiology*, 134(2).
- Taştan, S., Günay, K., Arslan, M., Yiğitoğlu, M., & Gök, Z. G. 2022. Effective adsorption of bovine serum albumin by polyethylene terephthalate (PET) fibers modified with glycidyl methacrylate grafting, hexamethylenediamine attachment and Cu<sup>2+</sup> adsorption. *Polymer Bulletin*, 80(9): 10569-10589.
- Ünlü, N., Günay, K., & Arslan, M. 2019. Efficient removal of cationic dyes from aqueous solutions using a modified poly(ethylene terephthalate) fibers adsorbent. *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 59(5): 527-535.
- Yao, Y., Xu, F., Chen, M., Xu, Z., & Zhu, Z. 2010. Adsorption behavior of methylene blue on carbon nanotubes. *Bioresource Technology*, 101(9): 3040-3046.

## BIOLOGICAL IMPORTANCE OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS

**Assiya ATIF**

Bioorganic Chemistry Team, Faculty of Science, Chouaib Doukkali University, El Jadida, Morocco

**Soukaina AMEUR**

Bioorganic Chemistry Team, Faculty of Science, Chouaib Doukkali University; Molecular Modeling and Spectroscopy Research Team, Faculty of Sciences, Chouaib Doukkali University, El Jadida, Morocco

**Houssine AIT SIR**

Bioorganic Chemistry Team, Faculty of Science, Chouaib Doukkali University, El Jadida, Morocco

### ABSTRACT

Heterocyclic compounds represent the largest and most diverse family of organic compounds. A large number of heterocyclic compounds are currently known, and their number is rapidly increasing due to advances in organic synthesis and their numerous applications. Heterocyclic compounds are important in many scientific fields, including pharmaceutical chemistry, biochemistry, and many others. This presentation discusses the most bioactive heterocyclic compounds, both recently synthesized and extracted from plants, particularly those exhibiting antifungal, anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant, anticonvulsant, antiallergic, herbicidal, and anticancer properties.

**Keywords:** Heterocyclic compounds, Biological activity, Medicinal chemistry

## SYNTHESIS OF (1Z,1'Z)-N,N'-((METHYLENEBIS(1,3,4-OXADIAZOLE-5,2-DIYL))BIS(2,1-PHENYLENE))BIS(1-(4-NITROPHENYL)METHANIMINE)

**Assiya ATIF**

Bioorganic Chemistry Team, Faculty of Science, Chouaib Doukkali University, El Jadida, Morocco

**Soukaina AMEUR**

Bioorganic Chemistry Team, Faculty of Science, Chouaib Doukkali University; Molecular Modeling and Spectroscopy Research Team, Faculty of Sciences, Chouaib Doukkali University, El Jadida, Morocco

**Houssine AIT SIR**

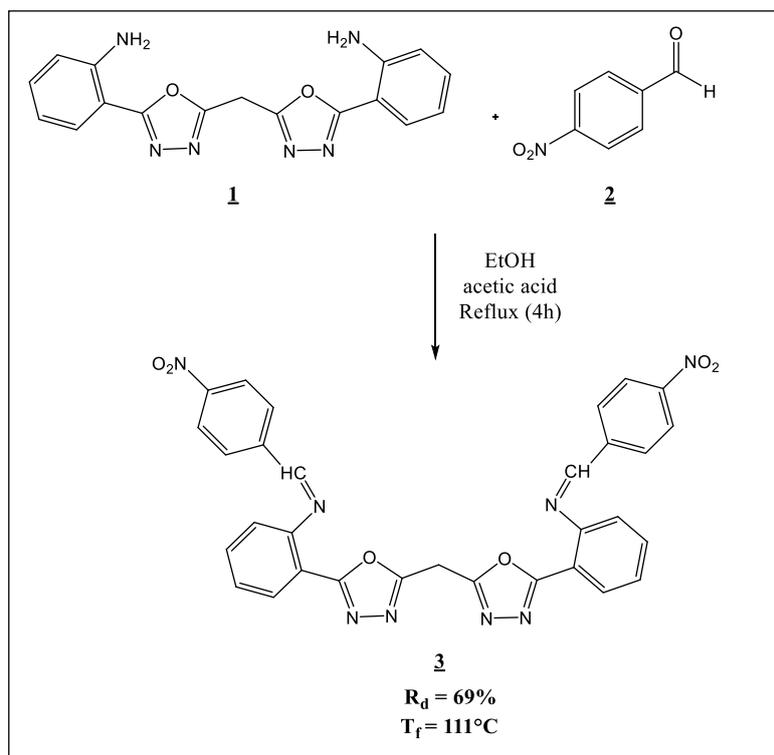
Bioorganic Chemistry Team, Faculty of Science, Chouaib Doukkali University, El Jadida, Morocco

### ABSTRACT

Imines are formed by exciting carbonyl compounds (an aldehyde or a ketone) in ethanol with drops of glacial acetic acid, which makes the carbon of (C=O) more electrophilic, followed by the addition of a primary amine via a condensation reaction.

(1Z,1'Z)-N,N'-((methylenebis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl))bis(2,1-phenylene))bis(1-(4-nitrophenyl)methanimine) (**3**) was synthesized by the condensation of 2,2'-(methylenebis(1,3,4-oxadiazole-5,2-diyl))dianiline (**1**) and 4-nitrobenzaldehyde (**2**) in ethanol in the presence of glacial acetic acid, giving a yield of 69% and a melting point 111°C.

**Keywords:** Synthesis, glacial acetic acid, 1,3,4-oxadiazole



## SOLVENT EFFECTS IN ORGANIC CHEMISTRY

**Assiya ATIF**

Bioorganic Chemistry Team, Faculty of Science, Chouaib Doukkali University, El Jadida, Morocco

**Soukaina AMEUR**

Bioorganic Chemistry Team, Faculty of Science, Chouaib Doukkali University; Molecular Modeling and Spectroscopy Research Team, Faculty of Sciences, Chouaib Doukkali University, El Jadida, Morocco

**Houssine AIT SIR**

Bioorganic Chemistry Team, Faculty of Science, Chouaib Doukkali University, El Jadida, Morocco

### ABSTRACT

In this work, we examined the impact of solvents on several processes and reported the results obtained using multiple linear regression analysis. The processes examined included cases of gas or vapor solubility, solute distribution coefficients between water and various solvents, and the effects of the solvent on conformational equilibrium, keto-enol tautomerism, and reaction rates. It was shown that two specific equations—the Koppel-Palm equation improved by Makitra and Pirig, and the Abraham-Kamlet-Taft equation—can satisfactorily explain the effects of solvents on these different processes. It should be noted that the interpretation of parameters derived from these equations, which incorporate macroscopic values such as  $\Delta G^\ddagger$  or  $\Delta G_0$ , is not straightforward; models are essential to make sense of these macroscopic quantities in terms of microscopic values that can define, among other things, solute-solvent interactions.

**Keywords :** solvents, effects, interactions, processes

## IDENTIFICATION OF POTENTIAL ALKALOID ANTAGONISTS TO EXPAND SMOKING- CESSATION THERAPEUTICS AND PROVIDE ALTERNATIVE TREATMENTS FOR NICOTINE DEPENDENCE VIA AN *IN SILICO* APPROACH

**Fanny Setiawati RAHARJO**

Department of Biotechnology, School of Health and Life Sciences, i3L University, Jakarta 13210,  
Indonesia

**Arli Aditya PARIKESIT**

Department of Biotechnology, School of Health and Life Sciences, i3L University, Jakarta 13210,  
Indonesia

**Solmaz ASLANZADEH**

Department of Biotechnology, School of Health and Life Sciences, i3L University, Jakarta 13210,  
Indonesia

### ABSTRACT

Smoking harms both physical and mental health and often leads to nicotine dependence and related problems. The World Health Organization reports that smoking is the top cause of death from non-communicable diseases, causing 8 million deaths each year, especially in low- and middle-income countries. While treatments for nicotine dependence exist, they are not widely used because of limited options, high costs, side effects, and poor access. Finding new alternatives could help more people quit smoking. This study looks for lead compounds from natural alkaloids that can block nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) using computer-based methods. This approach is fast, affordable, and avoids ethical issues, making it useful for drug discovery. The  $\alpha 4\beta 2$  nAChR subtype was chosen because it plays a key role in nicotine addiction and is an important target for therapy. These receptors have a strong attraction to nicotine and are found in brain areas linked to addiction and reward. Virtual screening was used to find possible  $\alpha 4\beta 2$  nAChR antagonists through QSAR analysis, molecular docking with Patchdock, visualization, and toxicity checks. Out of 43 alkaloids tested, six showed promise. To move from computer results to lab testing, specific criteria will be used to pick which of the top six alkaloids go forward. Docking scores and binding strength will help decide which compounds to study further. The best candidates will then be tested in vitro and in cell models. This plan sets out the next steps for research and development.

*Keywords:* alkaloids, nAChRs, QSAR, molecular docking, smoking

### 1. Introduction

Smoking is a common form of recreational drug use. It is consumed by burning plant materials or chemical substances and then inhaling the fumes, resulting from the burning activity. Various types of plant materials and chemical substances are used for smoking, including tobacco, cannabis, opium, and heroin. However, the most popular substance used for smoking is tobacco due to its legality and being more commercially available. The form of equipment used for delivering the active substances in tobacco is also varied, such as cigarettes, cigars, pipes, hookah, and many more. Perceptions regarding smoking changed over time and varied from place to place; however, in the 20th century, smoking has gained a negative perception due to the harmful health effects of tobacco. Smokers have an increased risk of developing chronic diseases such as cancer, periodontal, cardiovascular, and respiratory diseases [1–3].

Furthermore, smoking is also reported to shorten the lifespan of smokers by 10 years. According to the global burden of disease study in 2017, smoking caused the premature deaths of around 8 million people worldwide, with 7 million people dying as active smokers and approximately 1.2 million people dying resulting from secondhand smoking [4]. Smoking is also known to negatively affect cognitive function and mental health, especially for individuals with mental health disorders [5]. Efforts to drive down the reduction of smoking have been made, including taxation, reducing the number of venues to smoke, campaigns on the packaging of tobacco products, and subsidy of pharmacotherapy.

The result of these efforts significantly reduced the smoking prevalence and the consequent mortality as well as morbidity in most but not all rich countries. However, future mortality in middle- and low-income countries will likely increase [6].

There are many factors affecting smoking behavior, including environmental stress, social norms, cost, mental state, and biological effects, which are correlated with the binding between the active substance of tobacco and the receptor found in the nervous system. The active substance of tobacco is nicotine, an agonist from alkaloids in the nightshade family of plants, including tobacco. Nicotine exerts its effect by binding it to the nicotine receptor to the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR/nAChR) receptor. The nAChRs are receptors composed of five subunit proteins and form a pore-like channel that spans from the intracellular to the extracellular region of the cells. The nAChRs subunits consist of  $\alpha$  ( $\alpha 2$ - $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$  and  $\alpha 10$ ) and  $\beta$  ( $\beta 2$ - $\beta 4$ ) subunits [7]. The nAChRs are widely expressed in the brain. However, brain imaging showed that nicotine acutely increases activity in the prefrontal cortex, thalamus, visual system, and the corticobasal ganglia-thalamic brain circuit [8]. The binding of nicotine activates nAChRs and causes the release of various neurotransmitters, most importantly dopamine, in the brain regions of the mesolimbic area, corpus striatum, and frontal cortex. Of particular importance, the dopamine release induced by nicotine occurs in the midbrain's ventral tegmental area (VTA) via the dopaminergic neuron, which is then projected into the nucleus accumbens (NAc) area. The release of dopamine in this pathway appears to be critical in the drug-reward system and highly affects the reinforcement behavior in smoking [9]. Moreover, repeated exposure to nicotine creates tolerance (neuroadaptation) due to desensitization and upregulation of nAChRs, which induces smokers to increase the dose of nicotine inhaled from tobacco products. Nicotine tolerance complicates the effort to quit smoking due to the desensitization of nAChRs, creating more binding sites for the nicotine, hence causing a phenomenon known as nicotine withdrawal symptoms [10]. In addition to the management for controlling the tobacco epidemic, treatment options for smoking cessation have been widely available and have shown promising efficacy in reducing smoking activity and inducing smoking abstinence. The currently available treatment options include psychological therapy such as cognitive-behavioral therapy (CBT), nicotinic replacement therapy (NRT), and pharmacological drugs such as bupropion, varenicline, cytisine, nortriptyline, and naltrexone. The NRT is available in many forms, such as chewing gum, inhaler, inhalers, patches, sprays, and/or lozenges [11]. Several studies have proved the effectiveness of these treatments. A study showed that prolonged CBT from 26 to 48 weeks induces a more extended abstinence period of smoking [12]. All forms of NRT also showed the motivation to quit smoking by 50% to 60% [13]. Furthermore, a combination of NRT and the pharmacological drug varenicline enhanced the rate of quitting smoking in the early phase [14]. Regardless of the efficacy of the smoking cessation treatment, the utilization of these treatments remains low.

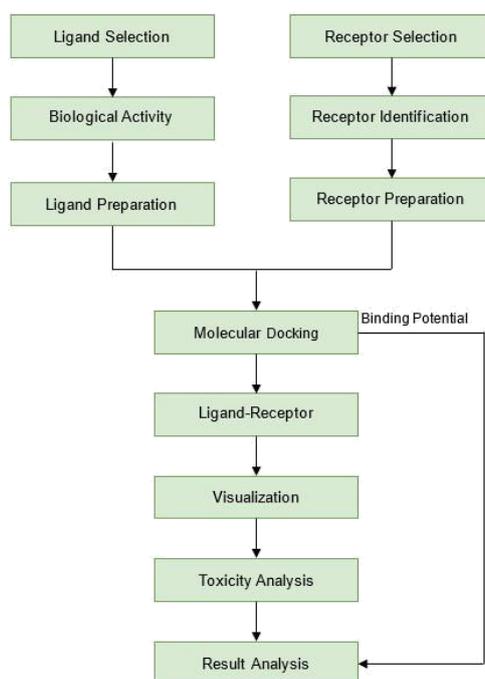
Hence, using an antagonist from an alkaloid is proposed as a potential alternative treatment for smoking cessation. An antagonist is a molecule that blocks the activity of the receptor. Thus, the subsequent effect is blocked. Targeting nAChRs involved in the drug reward system may be advantageous in reducing smokers' reinforcing behavior, hence decreasing the chance of smokers developing dependence and tolerance to nicotine. Pharmacological drugs such as varenicline, bupropion, and mecamylamine target specific subtypes of nAChRs to induce smoking cessation. Varenicline is a partial agonist to the  $\alpha 4$  2\* subtype, while bupropion is an antagonist at the  $\alpha 3$  2\* subtype. These drugs have shown efficacy to induce smoking abstinence and are currently used as the first-line treatment for smoking cessation. Mecamylamine is a non-selective nAChRs antagonist and showed an effectivity to induce abstinence. However, the effect is limited by peripheral side effects; hence is currently not used as a smoking cessation agent [15]. Alkaloids are a class of basic, naturally occurring compounds that most share the common feature of a nitrogen atom in their structure. Alkaloids have been known to possess a broad pharmacological effect, such as stimulant, antioxidant, analgesic, antidiuretic or diuretic agent, antiviral, antibacterial, and many more [16]. Several alkaloids with antagonism activity have been studied and the results showed a promising result in inhibiting several subtypes of nAChRs. A study showed alkaloids from *Erythrina mulungu* plants had shown inhibition activity against several nAChRs subtypes of  $\alpha 4\beta 2$  and  $\alpha 7$  receptors in vitro [17]. Galantamine is an alkaloid isolated from the plant family of Amaryllidaceae; it showed an inhibition activity against the  $\alpha 7$ ,  $\alpha 3\beta 4$ ,  $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ , and  $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$  subtype of nAChRs that were expressed in *Xenopus oocytes* [18].

In this study, a computational approach using molecular docking will be carried out to determine the lead compounds from alkaloids that could act as antagonists toward nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). This is an alternative approach for inducing abstinence as well as preventing the relapse of smoking. The findings of this study will provide the basic knowledge of the interaction between the antagonist and its receptor, which could help discover more alternatives to the current treatment for nicotine addiction.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Materials

The research flowchart of this experiment is presented in Figure 1. The detailed explanation of the experiment will be explained in the sub-section below. The initial step starts by selecting natural alkaloids as ligands via literature review and retrieving the 3D structure from PubChem. Then, nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  was selected as the experiment's macromolecules or target receptor. The biological activity of the ligands was performed to screen the ligands that can potentially act as an antagonist toward the target receptor. The 3D structure of the target receptor was obtained from the Protein Data Bank (PDB). Before molecular docking, the target protein was prepared in PyMOL to remove some residues attached to the target receptor. Then, the molecular docking was performed using a Patchdock, resulting in 20 solutions, ACE values, and the 3D structure of the ligand-receptor complex in 3D structure. Therefore, the potential binding score from solution 1 of each ligand is analyzed, and the resulting ligand-receptor complex structure is used for VisualizationVisualization.



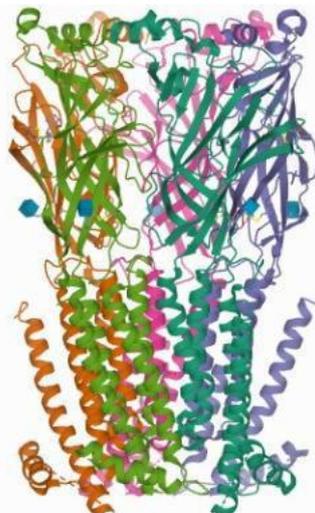
**Figure 1** Research Flowchart

## 2.2. Methods

### 2.2.3. Ligand and Receptor Selection

The natural alkaloids were searched via literature review using Google Scholar search engine using the keywords "alkaloids," "plant alkaloids," "nicotinic acetylcholine receptor," "nAChRs," "antagonist," "in vitro," "in vivo." The publication year was also limited from 2010 until 2021. Hence, a total of 41 alkaloids that were reported to have antagonistic activity towards nAChRs were obtained from various papers. Information of each alkaloid was further identified in PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Two pieces of information, the canonical SMILES and 3D structure in .sdf format, were saved.

The standard used in this experiment is varenicline in which it is a pharmacological drug that is used as the first-line of smoking cessation treatment. This drug acts as a partial agonist to nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  and acts as an antagonist in the presence of nicotine. Next, the 3D structure of nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  was identified as 6UR8 on Protein Data Bank (PDB; <http://rscb.org/>) and then saved in .pdb format. The nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  is one of the well-known nAChRs subtypes regarding the nicotine effect on the central nervous system, and it is one of the most predominant in the mammalian brain. Hence, this receptor is considered the primary target of nicotine dependence. Another reason for selecting this nAChRs subtype is its high affinity to nicotine, and about one-third of nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  is located on the dopaminergic neuron cells involved in the mesolimbic area [19]. This protocol is devised based on an established structural bioinformatics pipeline for molecular simulation [20–22].



**Figure 2** 3D nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  retrieved from Protein Data Bank  
(DOI:10.2210/pdb5KXI/pdb)

### 2.2.3. Ligand and Receptor Selection

#### 2.2.3.1 Biological Activity Screening

The biological activity screening of each alkaloid was performed using Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS Online; <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>). PASS Online is an online tool used to evaluate the general biological activity of organic-drug-like molecules [23]. The input data of PASS Online is the canonical SMILES from PubChem. Then, the result showed the prediction of the biological activity based on the Pa score (probability to be active score). The Pa score more significant than 0.7 indicates that the difference between the biological activity of a molecule from laboratory results and the computational prediction is insignificant. Furthermore, a higher Pa score showed a higher chance of the molecule belonging to the subclass of the active compound due to its resemblance in its structure [24,25].

#### 2.2.3.2 Ligand-Binding Site Prediction

The ligand-binding site prediction was performed using 3DLigandSite (<http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/3dligandsite>). The 3DLigandSite is a web server used for the prediction of ligand-binding sites, which is based upon a manual method known as the critical assessment of techniques for protein structure prediction (CASP8). This web server superimposed ligands from similar structures to a structural model of the target protein and mapped the residue conservation onto the protein. Thus making predictions by combining data from the approaches mentioned previously [26]. This step is necessary to obtain the most fit receptor binding site because the previous 3d structure of nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  retrieved from PDB showed to have ligands attached to both receptor binding Sites. The main input data for 3DLigandSite could be the fasta sequence of the protein or the structure of the protein itself. The output showed the top 5 clusters predicted to interact with ligands.

The first cluster is the most confident residue in which it is more likely to interact with the ligands. The output information of the clusters includes the sequence view of the ligand-binding site, clusters information and structural analysis. Next, the structure of the most fitting ligand-binding site is taken from the structural analysis section and used for molecular docking

### 2.2.3.3. Target Receptor Preparation

Prior to molecular docking, the target receptor was prepared in PyMOL to remove residues such as water molecules and some glycoproteins that are attached to the 3d structure of the target receptor. Then, it is also used to export the .sdf format of the ligands .pdb format. Pymol is a software that is capable of visualizing the 3D structure of proteins equipped with shortcuts that could be used to edit, view, and analyze 3D molecular structures [26].

### 2.2.4. Molecular Docking

The molecular docking was performed using PyRx 0.8 integrated with AutoDock Vina, which is software used for the virtual screening of compounds against the potential drug target [27,28]. THE.pdb files of the target receptor and ligands were all uploaded to the program. Then, the chain from nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  was set as the macromolecule, and the alkaloids were selected as the ligand. The binding was done as specific docking to compare the binding affinity of the ligands and the control on the binding site. The location of the binding site was set visually based on the previous ligand that bound to the receptor. Meanwhile, the size of the x, y, and z-axis of the grid box was 25 Å (angstrom) which is the default size[29]. The molecular docking generated nine modes of ligand binding as well as nine scores for the binding potential. The 3d structure of the ligand was also generated after the docking process and saved IN.sdf format. Lastly, the resulting ligands from the docking procedure were added to the enzyme complex so it could be used for visualization.

### 2.2.5. Visualization

The resulting file from molecular docking is downloaded in the form of.sdf format then uploaded to PyMOL 2.4.1 for 3D visualization as well as converted to.pdb format for 2D visualization using LigPlot+ software [30]. Ligplot+ is a software that generates 2D representations of the protein-ligand complex from a .pdb format. This software visualizes and analyzes the hydrogen bond and the hydrophobic interactions between the ligands with main or side chains [31,32]. The 2D visualization visualizes the interaction of hydrophobic residues depicted by an arch and the hydrogen bond between the ligands and nearby residues, illustrated by the dotted line.

### 2.2.6. Toxicity and Drug-Likeness Analysis

Toxicity analysis was carried out to evaluate the potential toxicity of the ligands, and the toxicity analysis was performed using Toxtree 3.1.0 and swissadme (<http://www.swissadme.ch>). Toxtree is a software that organizes molecules into categories and predicts the potential toxicity of the molecule. Meanwhile, swissadme is a free online tool used to evaluate the pharmacokinetics drug-likeness as well as medicinal chemistry properties of the small molecule [33]. Both of these tools use canonical smiles that were retrieved from PUBCHEM. The result of toxtree displays the class of toxicity based on the crammer rules, carcinogenicity based on the ISS rules, in vitro mutagenicity based on the AMES test as well as potential side effects such as skin corrosion and eye irritation [34,35].

## 3. Results and Discussion

### 3.1. Results

#### 3.1.1. Biological Activity

The PASS Online result of the natural alkaloids is shown in Table 1. Out of 41 alkaloids that were selected, 38 alkaloids are eligible to be used for prediction in PASS Online. The other three alkaloids were unable to be predicted. Among these 38 alkaloids, six showed a Pa score more significant than 0.7, with the biological activity of 'Nicotinic  $\alpha 4\beta 2$  receptor antagonist' displayed in Table 4.1. Lobelanidine showed the highest Pa score of 0.914.

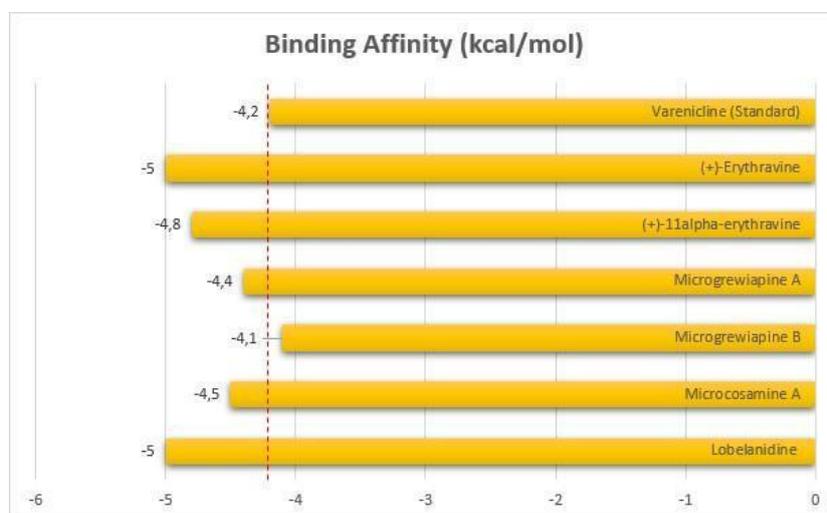
The Pa score of the six alkaloids ranges from 0.8-0.9, indicating that these alkaloids have a high probability of belonging to a subclass of active compounds.

**Table 1** PASS Online Result of Natural Alkaloids and the Standard Compound with Pa Score > 0.7

NNo	Alkaloids/Compounds Name	PubChem ID	Pa Score
1	Varenicline (Standard)	170361	0.415
2	(+)-Erythravine	11231853	0.859
3	(+)-11alpha-hydroxyerythravine	11695361	0.850
4	Microgrewiapine A	71576920	0.849
5	Microgrewiapine B	71578971	0.806
6	Microcosamine A	25140000	0.868
7	Lobelanidine	442646	0.914

### 3.1.2. Molecular Docking

The molecular docking analysis was carried out using the software PyRx 0.8, integrated with AutoDock Vina. The result from the docking showed the binding affinity in kcal/mol. The alkaloids are considered a pass if the binding affinity value is lower than the standard, which is varenicline. The molecular docking for all alkaloids was done in nine modes; however, the result presented in Figure 3. showed the lowest binding affinity value for every alkaloid. Figure 3 showed the lowest binding affinity values for each alkaloid.

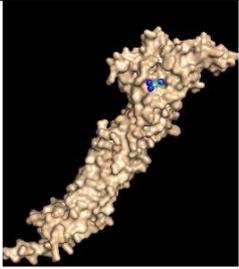
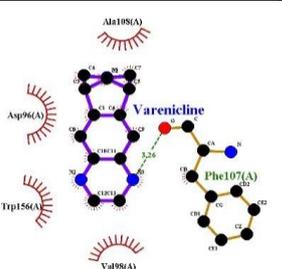
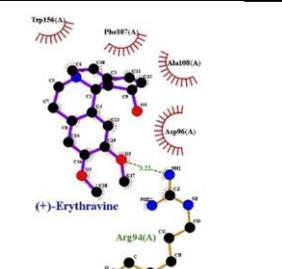
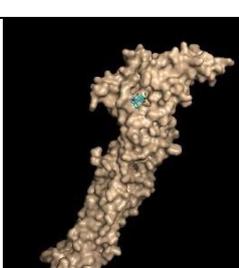
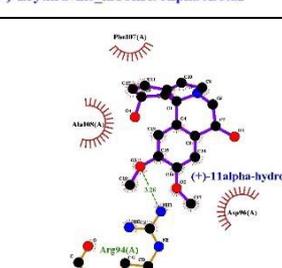
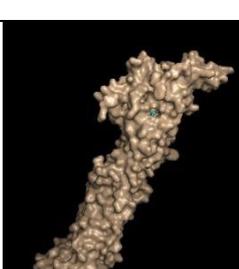


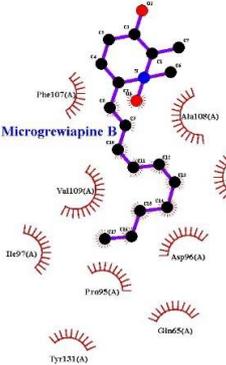
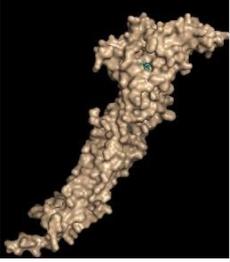
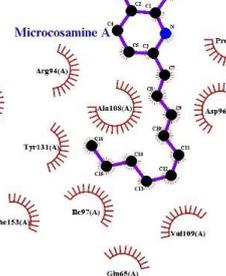
**Figure 3** Molecular Docking Result of Alkaloids with Binding Affinity Less than Standard

### 3.1.3. Visualization

The Visualization was carried out using PyMOL 2.4.1 and Ligplot+ 2.2. Figures in Table 2 show how 3D visualization of the ligand-receptor complex. Moreover, the 2D representation of each ligand is organized also in Table 2.

**Table 2.** The Residues Involved in Hydrophobic Interaction and Hydrogen Bonding in 3D and 3D

Compound Name (PubChem ID)	3D Visualization	2D Visualization	Hydrophobic Interaction Residues	Hydrogen Bonding Residues	Hydrogen Bond Distance (Å)
Varenicline (170361)		 Varenicline_nAChRs Alpha4Beta2	Ala108(A), , Asp96(A), Trp156(A) , Val98(A)	Phe107(A)	3.26
(+)-Erythravine (11231853)		 (+)-Erythravine_nAChRs Alpha4Beta2	Trp156(A) , Phe107(A), Ala108(A) , Asp96(A)	Arg94(A)	3.22
(+)-11alpha-hydroxyerythravine (11695361)		 (+)-11alpha-hydroxyerythravine_nAChRs Alpha4Beta2	Phe107(A), Ala108(A) , Asp96(A)	Arg94(A)	3.26
Microgrewiapine A (71576920)		 Microgrewiapine A_nAChRs Alpha4Beta2	Ala108(A) , Asp96(A), Leu99(A), Tyr131(A) , Phe153(A), Val109(A) , Gln65(A), Ile97(A), Pro95(A), Arg94(A)	-	-

Microgre wiapine B (7157897 1)		 <p>Microgre wiapine B                      Microgre wiapine B_nAChRs Alpha4Beta2</p>	Ala108(A) , Arg94(A), Asp96(A), Gln65(A), Pro95(A), Tyr131(A) , Ile97(A), Val109(A) , Phe107(A)	-	-
Microcos amine A (2514000 0)		 <p>Microcos amine A                      Microcos amine A_nAChRs Alpha4Beta2</p>	Pro95(A), Asp96(A), Val109(A) , Gln56(A), Ile97(A), Phe153(A) ), Tyr131(A) , Ala108(A) , Arg94(A), Leu99(A)	-	-
Lobelanid i ne (442646)		 <p>Lobelanidine                      Lobelanidine_nAChRs Alpha4Beta2</p>	Val98(A), Trp156(A) , Asp96(A), Phe107(A) ), Asp106(A) ), Thr110(A) , Ala108(A) , Arg94(A)	-	-

### 3.1.4.Toxicity and Drug-Likeness Analysis

The toxicity analysis and drug-likeness analysis were done virtually using Toxtree 3.1.0 and SwissADME—table 3. Table 4. shows the toxicity parameters resulting from Toxtree and drug-likeness and the synthetic accessibility of each alkaloid from SwissADME.

**Table 3.** Toxicity Parameters Result from Toxtree of each Alkaloid

Alkaloid	Toxicity (Cramer Rules)	In vitro mutagenicity (AMES test)	Skin and Eye Corrosion
(+)–Erythravine	High-Class III	No alert for <i>S.typhimurium</i>	Not Skin corrosive; No Skin Corrosion R34/R35

(+)-11alpha-hydroerythravine	High-Class III	No alert for <i>S.typhimurium</i>	Not Skin corrosive; No Skin Corrosion R34/R35
Microgrewiapine A	High-Class III	No alert for <i>S.typhimurium</i>	Not Skin corrosive; No Skin Corrosion R34/R35
Microgrewiapine B	High-Class III	No alert for <i>S.typhimurium</i>	Unknown
Microcosamine A	High-Class III	No alert for <i>S.typhimurium</i>	Not Skin corrosive; No Skin Corrosion R34/R35
Lobelanidine	High-Class III	No alert for <i>S.typhimurium</i>	Not Skin corrosive; No Skin Corrosion R34/R35

**Table 4.** Drug-likeness (Lipinski Rule of 5) and Synthetic Accessibility Result of Each Alkaloid from SwissADME

No.	Alkaloid	Druglikeness (Lipinski Rule of 5)	Synthetic Accessibility
1.	(+)-Erythravine	Yes; 0 violation	4.67
2.	(+)-11alpha-hydroerythravine	Yes; 0 violation	4.86
3.	Microgrewiapine A	Yes; 0 violation	4.26
4.	Microgrewiapine B	Yes; 0 violation	4.49
5.	Microcosamine A	Yes; 0 violation	4.17
6.	Lobelanidine	Yes; 0 violation	3.36

### 3.2. Discussion

#### 3.2.1. Molecular Docking

Figure 3 shows that the binding affinity of varenicline (standard) is -4.2 kcal mol. Among the six alkaloids, only microgrewiapine A (-4.1 kcal/mol) is not considered a pass because the binding affinity is higher than the standard (Figure 3). Meanwhile, (+)-Erythravine and lobelanidine obtain the lowest binding affinity values. Lower binding affinity values indicate stronger bonds between the alkaloids and the ligand-binding site of a chain from nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  than the standard. Thus, these alkaloids can potentially act as antagonists to the target receptor. Moreover, (+)-Erythravine and (+)-11 alpha-hydroxyerythravine are alkaloids found in the *Erythrina mulungu* plant mulungu plant. This plant originated in Brazil but is distributed widely in tropical and sub-tropical countries. *Erythrina mulungu* plant contains medicinal benefits, which include neuroprotective, anticonvulsant, and anxiolytic properties. These two alkaloids were shown to inhibit the incidence of seizures in epileptic mice as well as could improve learning and memory in mice [36,37]. Reportedly, these alkaloids also found to reduce anxiety in two animal models of anxiety [38]. Additionally, Lobelanidine is an alkaloid found in *Lobelia* spp. Plant, which is a type of flowering plant that could be found chiefly in tropical countries. This alkaloid is known for its anti-addictive properties. Studies have shown that this alkaloid could treat drug addiction to amphetamines, cocaine, and alcohol [39–41]. Lastly, Microgrewiapine A and B and microcosamine A are alkaloids from *microcos paniculata*, a large shrub or a small primarily found in China, South and Southeast Asia. *Microcosm paniculata* extract treats heat stroke, fever, dyspepsia, diarrhea, insect bites, and jaundice [42].

#### 3.2.2. Visualization

Table 2. shows the hydrophobic residues and hydrogen bonding of each ligand that binds to the receptor. All ligand-receptor complexes were retrieved as the .sdf format from the PyRx integrated with AutoDock result, and these complexes are only obtained from mode 0.

The nAChRs is a receptor that belongs to the Cys-loop receptor family, forms homo- or heteropentameric assemblies with five subunits to be a functional receptor. The ligand-binding site of the nAChRs is located in the extracellular domain that lies at the boundary of the neighboring subunits. In the case of nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$ , the ligand-binding site is located between the four and the two subunits. The exact position of the ligand binding site is located between the principal face and the complementary face. The principal is contributed by the  $\alpha$  subunit, which contains several loops: A, B, and C, while the complementary face is a part of the  $\beta$  subunit and consists of D, E, and F loops. In the presence of a ligand, the residues from A-D loops form a core pocket, which could stabilize a ligand through the hydrophobic and the cation- $\pi$  interactions [43]. The residues involved in the hydrophobic interaction of the alkaloids and receptors differ depending on the alkaloids' structure.

Six residues are involved in the hydrophobic interactions in the presence of an antagonist known as dihydro- $\beta$ -erythroidine (DH $\beta$ E). Those residues are Tyr126(A), Trp182(B), Tyr230(C), Trp82(D), Asp96(A). Other hydrophobic residues that are important for the ligand-binding site in nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  are Trp143(B), Tyr89(A), Tyr 185(C), Tyr192(C), Trp53(D). Moreover, the study also compares the hydrophobic residues of nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  when bound with DH $\beta$ E and ryanodine, an alkaloid from *Erythrina mulungu*. The result showed that Trp182, Tyr 230, Asp196, and Trp82 residues play important in the inhibition activity of ryanodine [44]. Most of those amino acid residues are not observed in Table 2. However, the docking results Ala108(A) and Asp96(A) showed to be the most common residues that interacted with the ligands, suggesting that these residues are important residues involved in the hydrophobic interaction between the ligand and the receptor (Table 2). The difference of amino acid residues in hydrophobic interaction between the alkaloids and the ligand binding site of the receptor might be caused by different structures of alkaloids. Moreover, the presence of hydrophobic interactions enhances the binding affinity and stability of the ligand-receptor complex.

### 3.2.3. Toxicity Analysis and Drug-likeness Analysis

In Table 3, all six alkaloids are shown to belong in High-Class III of toxicity according to the Cramer rules, which indicate that these alkaloids have a severe toxic hazard [45]. Despite the severe toxicity prediction of the alkaloids, all of these alkaloids did not exhibit carcinogenicity according to the ISS rule. They showed non-mutagenic for *S.typhimurium* for the In vitro mutagenicity test based on the AMES test. Lastly, 2 out of 6 alkaloids, which microgrewiapine B and lobelanidine, affect skin and eye corrosion is unknown. In contrast, the rest of the alkaloids showed no Skin Corrosive and no Skin Corrosion R34/R35, indicating that the other four alkaloids are not corrosive to the skin or irritating to the eyes [46]. Table 4, shows the drug-likeness analysis from SwissADME, and the result showed zero violation toward the drug-likeness based on the Lipinski rules, which means that these alkaloids have good drug-like properties. Next, the synthetic accessibility score of those alkaloids ranges from 3.3 to 4.8, meaning that the alkaloids might be moderately challenging to synthesize.

## 4. Conclusions

In this experiment, molecular docking was carried out to find the possible drug candidate from natural alkaloids, which have an antagonism activity towards the target receptor of the nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$ . It was chosen due to its involvement in the reward-learning pathway in the brain. Out of 43 alkaloids, six were successfully docked, showing a significant binding potential ranging from -83.21 kcal/mol to -261.32 kcal/mol and significant Patchdock scores ranging from 4808 to 5254. Hence, the six alkaloids could be considered a potential nAChRs subtype  $\alpha 4\beta 2$  antagonist. The binding of those alkaloids is also further confirmed by interactions with hydrophobic residues of Trp57, Pro242, His304, Cys199, Met570, and Tyr204. Finally, the ADME-tox result showed that the six alkaloids could be used for drug development; however, the synthetic accessibility scores showed that these alkaloids might be moderately challenging to synthesize. This study is still at the early step of drug discovery development, which is at the beginning of research target identification and identifying the potential ligands that could act as an antagonist as a possible treatment alternative for smoking cessation. In addition, further validation of the ligand and receptor complex using molecular dynamics may provide deeper insight into the molecule's stability and behavior. The compound's effect must also be validated in the wet lab experiment to see the direct interaction between ligands and targets and its effects on subsequent signaling pathways.

**Acknowledgements.** This research is supported by the Research and Community Service Department of Indonesia International Institute for Life Sciences (LPPM i3L University). Moreover, the manuscript was proofread and edited with Grammarly Premium Software.

**CRedit authorship contribution statement.** Arli Aditya Parikesit: Methodology, Investigation, Funding Acquisition. Fanny Setiawati Raharjo and Solmaz Aslanzadeh: Formal analysis. Arli Aditya Parikesit and Solmaz Aslanzadeh: Formal analysis, Supervision. Fanny Setiawati Raharjo: Writing – original draft, acquisition, analysis, and interpretation of data. Arli Aditya Parikesit and Solmaz Aslanzadeh: Conception and design of study, writing – review and editing.

**Declaration of competing interest.** The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## REFERENCES

1. Filion K. B., Luepker R. V. – Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: Lessons from Framingham. *Global Heart*, **8** (2013). doi.org/10.1016/j.heart.2012.12.005.
2. Ferkol T., Schraufnagel D. – The global burden of respiratory disease. *Annals of the American Thoracic Society*, **11** (2014) 404–406. doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-405PS.
3. Borojevic T. – Smoking and Periodontal Disease., (2012).
4. GBD 2017 Risk Factor Collaborators – Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, **392** (2018) 1923–1994. doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
5. Depp C. A., Bowie C. R., Mausbach B. T., et al. – Current smoking is associated with worse cognitive and adaptive functioning in serious mental illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **131** (2015) 333–341. doi.org/10.1111/acps.12380.
6. Britton J. – Death, disease, and tobacco. *Lancet (London, England)*, **389** (2017) 1861–1862. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30867-X.
7. Dani J. A. – Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Structure and Function and Response to Nicotine. *International Review of Neurobiology*, **124** (2015) 3–19. doi.org/10.1016/bs.irn.2015.07.001.
8. Brody A. L. – Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *Journal of Psychiatric Research*, **40** (2006) 404–418. doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.04.012.
9. Benowitz N. L. – Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **49** (2009) 57–71. doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742.
10. Dani J. A., Jenson D., Broussard J. I., De Biasi M. – Neurophysiology of Nicotine Addiction. *Journal of Addiction Research & Therapy*, **S1** (2011) 001. doi.org/10.4172/2155-6105.S1-001.
11. García-Gómez L., Hernández-Pérez A., Noé-Díaz V., Riesco-Miranda J. A., Jiménez-Ruiz C. – SMOKING CESSATION TREATMENTS: CURRENT PSYCHOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL OPTIONS. *Revista De Investigacion Clinica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutricion*, **71** (2019) 7–16. doi.org/10.24875/RIC.18002629.
12. Laude J. R., Bailey S. R., Crew E., et al. – Extended treatment for cigarette smoking cessation: a randomized control trial. *Addiction (Abingdon, England)*, **112** (2017) 1451–1459. doi.org/10.1111/add.13806.
13. Hartmann-Boyce J., Chepkin S. C., Ye W., Bullen C., Lancaster T. – Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **5** (2018) CD000146. doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5.
14. Tulloch H. E., Pipe A. L., Els C., Clyde M. J., Reid R. D. – Flexible, dual-form nicotine replacement therapy or varenicline compared with nicotine patch for smoking cessation: a randomized controlled trial. *BMC Medicine*, **14** (2016) 80. doi.org/10.1186/s12916-016-0626-2.
15. Crooks P. A., Bardo M. T., Dwoskin L. P. – Nicotinic receptor antagonists as treatments for nicotine abuse. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif)*, **69** (2014) 513–551. doi.org/10.1016/B978-0-12-420118-7.00013-5.

16. Debnath B., Singh W. S., Das M., et al. – Role of plant alkaloids on human health: A review of biological activities. *Materials Today Chemistry*, **9** (2018) 56–72. doi.org/10.1016/j.mtchem.2018.05.001.
17. Setti-Perdigão P., Serrano M. A. R., Flausino O. A., Bolzani V. S., Guimarães M. Z. P., Castro N. G. – Erythrina mulungu alkaloids are potent inhibitors of neuronal nicotinic receptor currents in mammalian cells. *PloS One*, **8** (2013) e82726. doi.org/10.1371/journal.pone.0082726.
18. Moraga-Nicolás F., Iturriaga-Vásquez P., Mutis A., Hormazábal E., Bermúdez-Díaz I. – Galanthamine and other Amaryllidaceae related alkaloids are inhibitors of  $\alpha 7$ ,  $\alpha 4\beta 2$ , and  $\alpha 3\beta 4$  nicotinic acetylcholine receptors. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **29** (2019) 495–499. doi.org/10.1016/j.bjp.2019.04.003.
19. Mitra S., Khatri S. N., Maulik M., Bult-Ito A., Schulte M. – Allosterism of Nicotinic Acetylcholine Receptors: Therapeutic Potential for Neuroinflammation Underlying Brain Trauma and Degenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **21** (2020) 4918. doi.org/10.3390/ijms21144918.
20. Lorell J., Ivana K., Tanoto J. P. W., et al. – In silico testing of C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>CINO<sub>2</sub> and C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>NO as derivatives of acetaminophen using molecular docking method. *Notulae Scientia Biologicae*, **16** (2024) 11632–11632. doi.org/10.55779/nsb16111632.
21. Victoria S. A., Pramanda I. T., Parikesit A. A. – In Silico Study of Alkaloid Compounds with Computational Approach for Selection of Drug Leads for COVID-19. *Coronaviruses*, **4** (2023) 1–1. doi.org/10.2174/2666796704666230823164137.
22. Parikesit A. A., Bernard S. – 3D molecular structure analysis of NS2B/NS3 proteases derived from dengue virus and Zika virus. *Trends in Infection and Global Health*, **2** (2022) 22–26. doi.org/10.24815/tigh.v2i1.25485.
23. Rubani M., Parikesit A. A. – Molecular Simulation of Coffee Beans' Natural Products as Lead Compounds for Stroke Remedy. *Engineering Headway*, **6** (2024) 145–155. <https://www.scientific.net/Paper/Preview/601490> Accessed 13 March 2024.
24. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A., et al. – Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **50** (2014) 444–457. doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1.
25. Druzhilovskiy D. S., Rudik A. V., Filimonov D. A., et al. – Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing *Russian Chemical Bulletin* 2017; **66**(10):1832–1841.
26. Lorell J., Gautama N. R. P., Tanzil T. S., Subagja M., Parikesit A. A. – In silico study of RNA polymerase inhibitor drugs for Rift Valley fever virus using RdRp protein as the target. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, **13** (2025) 1–15. doi.org/10.56499/jppres24.1967\_13.1.1.
27. Dallakyan S., Olson A. J. – Small-molecule library screening by docking with PyRx. *Methods in Molecular Biology*, **1263** (2015) 243–250. doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7\_19.
28. Hanif A. U., Lukis P. A., Fadlan A. – Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi. *ALCHEMY*, **8** (2020) 33–40. doi.org/10.18860/al.v8i2.10481.
29. Duong M. T. T., Long N. N., Son P. H., et al. – Potential inhibitory activities of phytoconstituents in *Salvia miltiorrhiza* against coronary heart disease drug targets using docking and ADMET studies. *Vietnam Journal of Science and Technology*, **62** (2024) 648–659. doi.org/10.15625/2525-2518/18215.
30. Jessica S., Filemon S. B., Santosa S., Maharani S. C., Parikesit A. A. – In silico assessment of coriander leaf extract active compound to resensitize oxaliplatin resistance in colorectal cancer mediated by ABCG2 and UPF1 proteins. *Notulae Scientia Biologicae*, **16** (2024) 12125–12125. doi.org/10.55779/nsb16412125.
31. Laskowski R. A., Swindells M. B. – LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*, **51** (2011) 2778–2786. doi.org/10.1021/ci200227u.

32. Wallace A. C., Laskowski R. A., Thornton J. M. – Ligplot: A program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. *Protein Engineering, Design and Selection*, **8** (1995) 127–134. doi.org/10.1093/protein/8.2.127.
33. Daina A., Michielin O., Zoete V. – SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, **7** (2017) 42717. doi.org/10.1038/srep42717.
34. Benigni R., Bossa C., Jeliaskova N., et al. – The Benigni / Bossa rule-base for mutagenicity and carcinogenicity – a module of Toxtree. Health San Francisco (2008).[http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our\\_labs/computational\\_toxicology/doc/EUR\\_23241\\_EN.pdf](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology/doc/EUR_23241_EN.pdf) Accessed.
35. Patlewicz G., Jeliaskova N., Safford R. J., Worth A. P., Aleksiev B. – An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. SAR and QSAR in environmental research, **19** (2008) 495–524. doi.org/10.1080/10629360802083871.
36. Gelfuso E. A., Reis S. L., Pereira A. M. S., Aguiar D. S. R., Belebani R. O. – Neuroprotective effects and improvement of learning and memory elicited by erythravine and 11 $\alpha$ -hydroxy-erythravine against the pilocarpine model of epilepsy. *Life Sciences*, **240** (2020) 117072. doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117072.
37. Faggion S. A., Cunha A. O. S., Fachim H. A., et al. – Anticonvulsant profile of the alkaloids (+)-erythravine and (+)-11- $\alpha$ -hydroxy-erythravine isolated from the flowers of *Erythrina mulungu* Mart ex Benth (Leguminosae–Papilionaceae). *Epilepsy & Behavior*, **20** (2011) 441–446. doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.12.037.
38. Flausino O. A., Pereira A. M., da Silva Bolzani V., Nunes-de-Souza R. L. – Effects of erythrinian alkaloids isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in mice submitted to animal models of anxiety. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **30** (2007) 375–378. doi.org/10.1248/bpb.30.375.
39. Neugebauer N. M., Harrod S. B., Stairs D. J., Crooks P. A., Dwoskin L. P., Bardo M. T. – Lobelane decreases methamphetamine self-administration in rats. *European Journal of Pharmacology*, **571** (2007) 33–38. doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.06.003.
40. Polston J. E., Cunningham C. S., Rodvelt K. R., Miller D. K. – Lobeline augments and inhibits cocaine-induced hyperactivity in rats. *Life Sciences*, **79** (2006) 981–990. doi.org/10.1016/j.lfs.2006.05.006.
41. Farook J. M., Lewis B., Gaddis J. G., Littleton J. M., Barron S. – Lobeline, a nicotinic partial agonist attenuates alcohol consumption and preference in male C57BL/6J mice. *Physiology & Behavior*, **97** (2009) 503–506. doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.031.
42. Jiang Y.-Q., Liu E.-H. – *Microcos paniculata*: a review on its botany, traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **17** (2019) 561–574. doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30058-5.
43. Nys M., Kesters D., Ulens C. – Structural insights into Cys-loop receptor function and ligand recognition. *Biochemical Pharmacology*, **86** (2013) 1042–1053. doi.org/10.1016/j.bcp.2013.07.001.
44. Iturriaga-Vásquez P., Carbone A., García-Beltrán O., et al. – Molecular determinants for competitive inhibition of  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptors. *Molecular Pharmacology*, **78** (2010) 366–375. doi.org/10.1124/mol.110.065490.
45. Committee E. S., More S. J., Bampidis V., et al. – Guidance on using the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. *EFSA Journal*, **17** (2019) e05708. doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5708.
46. Alépée N., Grandidier M. H., Cotovio J. – Sub-categorisation of skin corrosive chemicals by the EpiSkin<sup>TM</sup> reconstructed human epidermis skin corrosion test method according to UN GHS: Revision of OECD Test Guideline 431. *Toxicology in Vitro*, **28** (2014) 131–145. doi.org/10.1016/j.tiv.2013.10.016.

## COMPUTATIONAL FIRST-PRINCIPLES STUDY OF HYDROSTATIC PRESSURE-INDUCED MODIFICATIONS IN THE THERMOELECTRIC PROPERTIES OF TIN CHALCOGENIDE SNA (A=SE, TE)

A. A. Yahaya

Department of Physics, Faculty of Physical Sciences, Abdullahi Fodio University of Science and Technology, Aliero, Kebbi State, Nigeria

### ABSTRACT

The thermoelectric properties of the tin chalcogenides SnA (A = Se, Te) under hydrostatic pressure (0-10 GPa) are investigated computationally from fundamental principles in this work. The pressure-dependent behaviour of important thermoelectric parameters, such as electronic conductivity, thermal conductivity, Seebeck coefficient, power factor, and figure of merit (ZT), was investigated using Density Functional Theory in conjunction with Boltzmann transport theory. Due to pressure-induced changes in band structure and enhanced carrier mobility, the results show that hydrostatic pressure considerably increases the electrical conductivity of both SnSe and SnTe. Although the Seebeck coefficient falls as pressure rises, the total power factor significantly improves, suggesting that the electrical transport qualities are well-balanced. Lattice stiffening causes a little increase of thermal conductivity under pressure, with SnSe retaining lower values than SnTe. As a result, both materials' thermoelectric figures of merit are improved, with SnSe performing better and more gradually because of its naturally low heat conductivity. These results offer important information for the design of high-performance thermoelectric materials and demonstrate that hydrostatic pressure is a useful tuning mechanism for maximising the thermoelectric efficiency of tin chalcogenides.

**Keywords:** Density Functional Theory, Hydrostatic pressure, Boltzmann transport theory, thermoelectric properties, Tin chalcogenides.

## STUDY OF PERFORMANCE ENHANCEMENT IN SCANDIUM-DOPED AlN PHONONIC CRYSTALS

**Dr. Mohammed MOUTAOUEKKIL**

LPMR, Faculté des Sciences, Université Mohammed I, 60000, Oujda, MOROCCO

### ABSTRACT

This paper presents a numerical study on the acoustic properties of a two-dimensional phononic crystal, which is composed of scandium-doped aluminum nitride (ScAlN) and aluminum nitride (AlN) pillars arranged on an AlN membrane. The crystal structure consists of ScAlN pillars located at the center, surrounded by AlN pillars, forming a periodic lattice designed to control and guide elastic waves. The main objective of the study is to investigate how varying scandium concentrations (ranging from 0% to 40%) affect the phononic behavior of the system. Finite element simulations were conducted to analyze the band structure and transmission characteristics of the crystal for different scandium doping levels. The results show that the incorporation of scandium significantly alters the material's elastic properties, resulting in a slight reduction in the phase velocity of the acoustic modes. Additionally, the introduction of scandium leads to a tunable shift in the phononic bandgap, demonstrating the ability to control the wave propagation characteristics. Displacement field distributions reveal that, as the scandium content increases, the confinement of acoustic energy within the ScAlN regions becomes more pronounced. It is important to note that the study focuses on the intrinsic elastic and geometrical effects of scandium incorporation, without considering material losses. These findings suggest that ScAlN/AlN phononic structures have considerable potential for applications in high-frequency acoustic devices, such as sensors, filters, and reconfigurable waveguides, due to their tunability and ability to manipulate wave propagation at various frequencies.

**Keywords:** Phononic crystal, Band structure, Transmission, Phase velocity.

## **ROLE OF FOOD CHEMISTRY IN TEXTURE, FLAVOR, AND COLOR DEVELOPMENT**

**Ahmed ATTAHIRU**

Abdullahi Fodio State University of Science and Technology, Aliero, Department of Pure and Industrial Chemistry, Faculty of Physical Sciences

**Bashar ATTAHIRU**

Federal College of Education (Technical), Yauri, Science Education Department

### **ABSTRACT**

Food chemistry plays a fundamental role in the development of texture, flavor, and color, which are critical determinants of food quality, consumer acceptance, and market value. This paper examines the chemical and biochemical mechanisms through which food components interact during processing, storage, and preparation to generate desirable sensory attributes. Texture development is discussed in relation to macromolecular interactions involving proteins, carbohydrates, lipids, and water, highlighting phenomena such as gelation, emulsification, starch gelatinization, and protein denaturation. Flavor development is explored through the formation and transformation of volatile and non-volatile compounds arising from enzymatic reactions, lipid oxidation, fermentation, and thermal processes such as the Maillard reaction and caramelization. The paper also addresses the chemical basis of color development, focusing on natural pigments including chlorophylls, carotenoids, anthocyanins, and melanoidins, as well as color changes induced by pH, temperature, oxidation, and metal ions. The interrelationship between texture, flavor, and color is emphasized, demonstrating how chemical reactions often influence multiple sensory attributes simultaneously. In addition, the implications of food chemistry for product formulation, processing optimization, and quality control are highlighted. Understanding these chemical principles enables food scientists to design foods with improved sensory quality, enhanced stability, and greater consumer appeal. These insights support innovation, sustainability, and consistent delivery of high quality foods worldwide globally today.

**Keywords:** Food chemistry, Texture, Flavor development, Color formation, Maillard reaction, Food quality

**TiO<sub>2</sub>-NANOELMAS@ POLİ (HEMA-ko- N-VİNİL PİROLİDON) NANOKOMPOZİTLERİN  
SENTEZİ VE METİLEN MAVİSİNİN FOTOKATALİTİK GİDERİMİNDE KULLANIMI**  
*SYNTHESIS OF TiO<sub>2</sub>-NANODIAMOND@POLY(HEMA-ko-N-VINYLPYRROLIDONE)*  
*NANOCOMPOSITES AND THEIR USE IN PHOTOCATALYTIC REMOVAL OF METHYLENE BLUE*

**Murat ALPARSLAN**

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nanobilim ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı  
**ORCID:** 0009-0008-5201-6094

**Dr. Salsabil MOURUCH**

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nanobilim ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı

**Dr. Erkan YILMAZ**

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nanobilim ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı  
**ORCID:** 0000-0001-8962-3199

**ÖZET**

Teknolojinin hızla gelişmesi hayatı kolaylaştıran pek çok etkiye neden olmasının yanı sıra endüstriyel üretim ve tüketim süreçlerinde toprak, su ve hava kirliliğine yol açan pek çok dezavantajı da beraberinde getirmektedir. Özellikle su kirleticilerin başında farklı endüstri kaynaklarından salınan organik boyalardan birisi olan metilen mavisi (MM) gelmektedir. Zehirli, kanserojen ve biyolojik olarak parçalanamayan bir yapıya sahip olan MM, hem insan sağlığı hem de çevre güvenliği açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır. Son yıllarda atık sularındaki MM gibi boyar maddelerin ortamdaki uzaklaştırılmasında pratikliği, ucuzluğu ve kullanım kolaylığı nedeniyle kimyasal yöntemlere kıyasla fotokataliz işleminin daha verimli ve çevre dostu bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda; fotokatalitik etkiye sahip titanyum dioksit (TiO<sub>2</sub>)'in büyük yüzey alanı, kimyasal kararlılığı ve üstün adsorpsiyon yeteneği olan Nanoelmas (NE) ile birlikte Poli(HEMA-ko-NVP) üç boyutlu ağ yapısı içerisine dahil edilerek hidrojel nanokompozit sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Sentezlenen TiO<sub>2</sub>-NE@Poli(HEMA-ko-NVP) hidrojel nanokompoziti metilen mavisi (MM) boyar maddesinin fotokatalitik gideriminde fotokatalizör olarak kullanılmıştır. Sonuç olarak; 100 mg hidrojel nanokompozit miktarı ile pH: 10 çözelti ortamında bulunan MM boyar maddesi %97,50 verimle giderimini sağlamıştır. Ayrıca Poli(HEMA-ko-NVP) matrisinin adsorpsiyon etkisiyle sinerjik bir iyileşme sağlanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada çevresel dostu, yüksek performanslı ve yeniden kullanılabilir fotokatalizör tasarımı açısından önemli bir katkı sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Metilen mavisi, TiO<sub>2</sub>, Nanoelmas, HEMA, N-vinil piroolidon, Fotokatalitik giderim.

**ABSTRACT**

The rapid advancement of technology, while providing numerous conveniences in daily life, has also brought about significant disadvantages by causing soil, water, and air pollution through industrial production and consumption processes. Among water pollutants, one of the most prominent organic dyes released from various industrial sources is methylene blue (MB). Due to its toxic, carcinogenic, and non-biodegradable nature, MB poses a serious threat to both human health and environmental safety. In recent years, photocatalysis has emerged as a more efficient and environmentally friendly alternative to conventional chemical methods for the removal of dye pollutants such as MB from wastewater, owing to its simplicity, low cost, and ease of operation. For this purpose, in the present study, a hydrogel nanocomposite was synthesized and characterized by incorporating photocatalytically active titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) together with nanodiamond (ND), which exhibits a high surface area, excellent chemical stability, and superior electron transport capability, into a three-dimensional Poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-N-vinylpyrrolidone) [Poly(HEMA-co-NVP)] network structure. The synthesized TiO<sub>2</sub>-ND@Poly(HEMA-co-NVP) hydrogel nanocomposite was employed as a photocatalyst for the photocatalytic degradation of methylene blue.

As a result, a removal efficiency of 97.50% was achieved at pH 10 using 100 mg of the hydrogel nanocomposite. These results demonstrate that nanodiamond effectively enhances the photocatalytic performance of TiO<sub>2</sub> by suppressing electron–hole recombination. In addition, a synergistic improvement was achieved through the adsorption capability of the Poly(HEMA-*co*-NVP) matrix. Overall, this study provides a significant contribution to the design of environmentally friendly, high-performance, and reusable photocatalysts.

**Keywords:** Methylene blue, TiO<sub>2</sub>, Nanodiamond, HEMA, N-vinylpyrrolidone, Photocatalytic degradation

**DOĞAL NANOTEKNOLOJİ VE İLAÇ TESLİMATI**  
*NATURAL NANOTECHNOLOGY AND DRUG DELIVERY*

**Dr. Aytən VƏLİYEVƏ**

Odlar Yurdu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Biyoloji ve Ekoloji Anabilim Dalı, Bakü, Azərbaycan  
**ORCID:** 0009-0008-4387-840X

**Zəhra İSMAYILLI**

Odlar Yurdu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Bakü, Azərbaycan  
**ORCID:** 0009-0007-4438-9758

**ÖZET**

Nanoteknoloji, modern biyotibbin hızla gelişen ve stratejik öneme sahip temel alanlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu alan, ilaç maddelerinin organizmaya iletilmesinde mevcut geleneksel yöntemlerin sınırlamalarını ortadan kaldırarak tedavi etkinliğinin artırılmasına ve yan etkilerin minimuma indirilmesine geniş olanaklar sunar. Özellikle nanopartikül tabanlı ilaç taşıma sistemleri, aktif maddelerin hedef doku veya hücrelere daha hassas, kontrollü ve güvenli bir şekilde yönlendirilmesini sağlar.

Son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalarda, **doğal kökenli nanopartiküllerin sentezi ve biyotibbi uygulamaları** özel bir önem kazanmıştır. Bitki ekstraktları, çeşitli biyopolimerler (kitosan, selüloz, aljinat vb.) ve mikroorganizmalar kullanılarak elde edilen nanoyapılar, yüksek biyoyumluluk, düşük toksisite ve çevresel güvenlik gibi üstün özelliklere sahiptir. Bu tür nanotaşıyıcılar, organizmada kolay parçalanmaları, bağışıklık sistemi tarafından daha iyi kabul edilmeleri ve uzun süreli terapötik etkinin sağlanması açısından büyük öneme sahiptir.

Doğal nanoteknolojinin ilaç taşıma sistemlerinde uygulanması, **kanser, enfeksiyon, inflamatuvar ve genetik hastalıkların tedavisinde** yeni perspektifler açmaktadır. Bu yaklaşım, aynı zamanda ilaç dozunun azaltılmasına, farmakokinetik özelliklerin iyileştirilmesine ve tedavinin bireyselleştirilmesine de olanak tanır. Sunulan çalışmada, doğal nanopartiküllerin ilaç taşıyıcı olarak kullanımı, avantajları, mevcut uygulama alanları ve gelecekteki biyotibbi potansiyeli bilimsel açıdan detaylı bir şekilde incelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** nanoteknoloji, ilaç taşıma, biyopolimerler, kitosan, doğal nanopartiküller, biyotıp

**ABSTRACT**

Nanotechnology is one of the most rapidly developing and strategically important fields in modern biomedicine. It offers advanced solutions to overcome the limitations of conventional drug delivery methods by enabling safer, more precise, and targeted delivery of therapeutic agents, thereby improving treatment efficacy and reducing adverse effects. Nanoparticle-based drug delivery systems, in particular, allow active compounds to be directed to specific tissues or cells in a controlled manner.

Recent studies have increasingly focused on the synthesis of naturally derived nanoparticles and their biomedical applications. Nanostructures obtained from plant extracts, biopolymers such as chitosan, cellulose, and alginate, as well as microorganisms, exhibit high biocompatibility, low toxicity, and environmental safety. These natural nanocarriers are biodegradable, well tolerated by the immune system, and capable of providing sustained therapeutic effects.

The use of natural nanotechnology in drug delivery systems offers promising perspectives for the treatment of cancer, infectious, inflammatory, and genetic diseases. Moreover, this approach supports dose reduction, improvement of pharmacokinetic properties, and personalization of therapy. This study evaluates the application of natural nanoparticles as drug carriers, highlighting their advantages, current biomedical uses, and future potential.

**Keywords:** nanotechnology, drug delivery, biopolymers, chitosan, natural nanoparticles, biomedicine

## INVESTIGATION OF THE CYTOTOXIC AND ANTI-MIGRATORY EFFECTS OF THE ANTIPARASITIC DRUG DORAMECTIN IN NEUROBLASTOMA AND LUNG ADENOCARCINOMA CELL LINES

**Kübra KARAKAPLAN**

Undergraduate Student, Firat University, Faculty of Pharmacy  
**ORCID ID:** 0009-0000-2284-2960

**Dilan AŞKIN ÖZEK**

Assistant Professor, Firat University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology  
**ORCID ID:** 0000-0001-9075-4807

**Hande YÜCE**

Assistant Professor, Inonu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology  
**ORCID ID:** 0000-0003-2907-2019

**Songül ÜNÜVAR**

Professor, Inonu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology  
**ORCID ID:** 0000-0001-8454-490X

### ABSTRACT

Neuroblastoma is the most common malignant tumor in children, usually diagnosed at stage 4, and is associated with low survival rates. Lung cancer, on the other hand, is the leading cause of cancer-related deaths in the adult population. In both types of cancer, the inadequate response to current treatment methods, the development of drug resistance over time, and the presence of serious side effects limit their use. Therefore, there is a need for new therapeutic molecules with selective cytotoxic effects on cancer cells. In recent years, avermectins (AVMs), a group of antiparasitic drugs, have attracted attention due to their cytotoxic effects on cancer cells and their potential to reduce multidrug resistance. The aim of this study is to investigate the anticancer and cell migration inhibitory effects of doramectin (DRM), an AVM, on neuroblastoma (SH-SY5Y), lung adenocarcinoma (A549), and healthy fibroblast (L929) cell lines. For this purpose, SH-SY5Y, A549, and L929 cell lines were incubated with increasing concentrations of DRM (1, 2.5, 5, 10, 20, 25, 50, and 75  $\mu\text{M}$ ) for 24 and 48 hours. Cell viability was assessed via the MTS assay, and cell migration was evaluated using the wound healing assay. DRM showed time-dependent cytotoxicity in cancer cells.  $\text{IC}_{50}$  values in SH-SY5Y and A549 cell lines decreased from  $30.15 \pm 10.80 \mu\text{M}$  and  $21.75 \pm 2.82 \mu\text{M}$ , respectively, at 24 hours to  $18.52 \pm 5.66 \mu\text{M}$  and  $19.39 \pm 4.42 \mu\text{M}$  at 48 hours. In the L929 cell line,  $\text{IC}_{50}$  values were determined as  $20.30 \pm 5.13 \mu\text{M}$  and  $19.54 \pm 3.26 \mu\text{M}$  at 24 and 48 hours, respectively. In the wound healing experiment, DRM significantly inhibited cell migration in both SH-SY5Y and A549 cell lines after 24 and 48 hours. In contrast, wound areas in L929 cells exposed to DRM were similar to those in the control groups. These results suggest that DRM may exhibit a selective inhibitory effect on cancer cell proliferation and migration compared to healthy fibroblasts.

**Keywords:** Doramectin, Cytotoxicity, A549, SH-SY5Y, Cell migration

### INTRODUCTION

Neuroblastoma is a type of cancer that develops in neuroblasts (immature nerve tissue) found in the adrenal glands, neck, chest, or spinal cord (PDQ, 2024). Neuroblastic tumors are the third most common solid tumors in children and account for approximately 10% of malignant neoplasms and 10-15% of deaths caused by pediatric tumors in pediatric patients (Newman et al., 2019). Neuroblastoma most often begins in infancy and is diagnosed between the first month of life and age 5. By the time neuroblastoma is diagnosed, it has usually metastasized. In infants and children, neuroblastoma most commonly metastasizes to the lymph nodes, bones, bone marrow, liver, and skin. In adolescents, it can also metastasize to the lungs and brain (PDQ, 2024).

Considering various clinical and molecular risk factors, patients with neuroblastoma are classified into low-, intermediate-, and high-risk groups. Despite chemotherapy, immunotherapy, and radiotherapy approaches, the average five-year survival rates for the high-risk group are around 40%-60% (Zeng et al., 2024).

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide due to its high incidence and low treatment rates, affecting populations in both industrialized and developing countries. The high prevalence of lung cancer stems from various lifestyle factors, such as environmental pollution or smoking. Small cell lung cancer (SCLC) is the most commonly diagnosed type of lung cancer. Although various treatment methods are available for SCLC—including surgery, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, and combinations thereof—the 5-year survival rate for this disease remains very low (Kokkinis et al., 2024).

Malignant tumors are currently one of the most serious health problems threatening human health. The rapid development of drug resistance to existing treatment methods, along with the emergence of serious side effects and adverse reactions, limits the use of these methods. In both types of cancer, metastasis and multiple drug resistance, which develop over time, are common problems. Therefore, in cancer treatment, there is a need to add new drugs with high anticancer activity, the ability to overcome drug resistance developed against chemotherapeutics, minimal side effects, and proven safety.

Drug repurposing—using existing medications for new purposes—is an effective and fast way to accelerate the development of anticancer drugs. It offers a simplified and affordable treatment option, especially for cancer patients in developing countries. Identifying new pharmacological effects of a known drug and repurposing it contributes to the drug research and development process by reducing the necessary financial and time burden (Dominguez-Gomez et al., 2018).

Avermectin (AVM), obtained as a fermentation product of *Streptomyces avermitilis*, and its derivatives—ivermectin (IVR), abamectin, doramectin (DRM), eprinomectin, moxidectin, and selamectin—are used for antihelmintic and antiparasitic purposes (Jayakumar, 2009; El-Saber Batiha et al., 2020). The best-known member of the group, IVR, was first approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 1987 for the oral treatment of onchocerciasis caused by *Onchocerca volvulus*, and since then, it has been used by millions of people for antiparasitic purposes (Juarez et al., 2018).

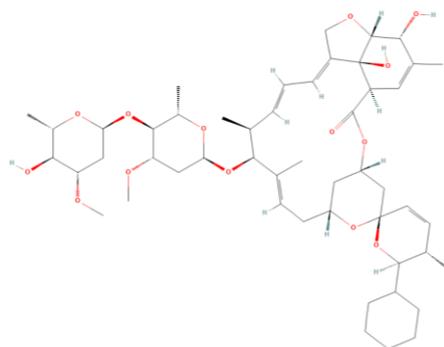
Ivermectin, the best-known drug of its AVM group, is used for the treatment of parasitic infections in humans and pets (Campbell et al., 1983). Today, IVR is prescribed for the treatment of *Strongyloides stercoralis*, *Onchocerca volvulus*, and *Ascariasis* infections in humans, as well as lice, scabies, and rosacea (Kaur et al., 2024). Although IVM is frequently used in veterinary medicine, its toxicity in mammals is rarely reported. IVM is also a P-glycoprotein (P-gp) substrate, which limits its neurological toxicity in humans. However, genetic polymorphisms in P-gp or the simultaneous administration of P-gp inhibitors can increase the neurotoxicity of AVMs (Johnson-Arbor, 2022). The antiparasitic, anti-inflammatory, antiviral, and anticancer effects of IVM, which is derived from the AVMs family, have been a topic of research for scientists for many years (Kaur et al., 2024). Ivermectin has been shown to have strong antitumor effects—including inhibition of cancer cell proliferation, metastasis, and angiogenic activity—in various types of cancer, such as breast cancer, stomach cancer, hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma, prostate cancer, leukemia, cervical cancer, ovarian cancer, glioblastoma, lung cancer, nasopharyngeal carcinoma, and melanoma (Dominguez-Gomez et al., 2018; Fan et al., 2024; Zhou et al., 2021; Kodama et al., 2017; Sharmeen et al., 2010). On the other hand, IVM promotes programmed cancer cell death processes such as apoptosis, autophagy, and pyroptosis. Additionally, it has been suggested that IVM can inhibit tumor stem cells, reverse multidrug resistance, and enhance efficacy when used in combination with other chemotherapy drugs (Tang et al., 2021; Zhou et al., 2021; Fan et al., 2024). Thus, researching the anticancer activities of AVM family derivatives and uncovering their cellular pathways is of great importance.

Doramectin, another member of the AVMs family, is an FDA-approved drug from the class of macrocyclic lactones used in veterinary medicine for the treatment of endectoparasitic and anthelmintic diseases (Anchordoquy et al., 2019). DRM is a third-generation derivative of the macrolides in the AVMs. Unlike AVMs, it has a cyclohexyl group at the C25 position. Due to this structural difference, DRM is absorbed more rapidly and has a longer plasma half-life compared to IVM and other AVMs (Williams et al. 1999).

In recent years, studies have shown that DRM may also have significant effects on tumor-related diseases. DRM has been found to cause cytotoxic and genotoxic effects through DNA damage and increased micronucleus frequency induced in bovine peripheral lymphocytes. The same study showed that DRM did not exhibit toxic effects on bovine cumulus cells (Anchordoquy et al., 2019). In another study, DRM inhibited neurite outgrowth in mouse neuroblastoma N2a cells by reducing P-gp and cytoskeletal proteins (Sun et al., 2010). Crofts and colleagues suggested that DRM exhibited cytotoxic effects by inducing apoptosis in B16 melanoma cells (Crofts et al., 2025). It has been claimed that DRM and nemadectin increased the sensitivity of MCF-7/adr cells to adriamycin and overcame multidrug resistance by reducing P-gp levels (Gao et al., 2010). Recently, AVMs were found to have significant anticancer activity both *in vitro* and *in vivo* in LA795 lung adenocarcinoma cells (Zhang et al., 2020). The fact that DRM has shown anticancer activity in neuroblastoma by inducing autophagy in earlier studies (Du et al., 2023) has led us to investigate the cytotoxic activity of this molecule in other cancerous and healthy cell lines.

Current research indicates that DRM has anticancer potential. However, its cytotoxic, migration, and angiogenic inhibition effects in different cancer cell lines are still unknown. In addition, the pathways of programmed cancer cell death, such as apoptosis, autophagy, and pyroptosis induced by DRM within cells, are not yet known. More comprehensive studies are needed regarding the anticancer activity of DRM. Therefore, we hypothesize that DRM may exert selective cytotoxic effects on cancer cells and inhibit migration in cancerous cells.

The aim of this study is to demonstrate the cytotoxic effect of DRM, traditionally used as an anthelmintic agent, on SH-SY5Y neuroblastoma, A549 adenocarcinoma, and L929 healthy fibroblast cell lines, to evaluate its ability to inhibit cell migration, and to determine its IC<sub>50</sub> value. The use of both healthy and cancerous cell lines in this study will contribute to determining the selectivity of the molecule.



**Figure 1.** Doramectin chemical structure (PubChem Compound Database, 2026)

## MATERIALS AND METHOD

### 1. Cell Culture

#### 1.1. Cell Culture Procedures

Prior to each experimental procedure, the laminar flow safety cabinet was sanitized using 70% ethanol, and the internal environment was adjusted to 5% CO<sub>2</sub> and 37°C to establish a suitable and sterile *in vitro* setting for the cells. The cabinet was regularly cleaned throughout the study, with continuous monitoring of temperature and humidity during the experiments. All materials utilized in cell culture experiments were unwrapped within the cabinet to preserve sterility and were used only once. Non-disposable materials were sterilized in an oven prior to use. Meticulous attention was paid to maintaining sterility throughout the study.

#### 1.2. Preparation of Cell Culture Medium

Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM), fetal bovine serum (FBS), and penicillin/streptomycin (P/S) were equilibrated to room temperature by placing them in a water bath set to 37°C for 15 min.

Subsequently, 50 mL of FBS (10%) and 5 mL of P/S (1%) were incorporated into the DMEM and mixed to achieve a homogeneous solution. The preparation date and contents of the medium were labeled and stored at +4°C.

### 1.3. Preparation of Cell Lines

Frozen SHSY-5Y, A549, and L929 cell lines were thawed in a 37°C water bath and transferred into a falcon tube, followed by the addition of 4 ml of medium. The mixture was centrifuged at 1500 rpm for 5 min, and the supernatant was discarded. Thereafter, 2 mL of medium was added to the remaining pellet, which was pipetted to ensure a homogeneous suspension. The cells were transferred into 25 cm<sup>2</sup> flasks containing 7 mL of medium using a serological pipette. The names of the cell lines and seeding dates were inscribed on the flasks. After verifying the cell density in the flasks under a microscope, the flasks were incubated at 37°C with 5% CO<sub>2</sub> and humidity. Cell viability, morphological appearance, and proliferation rates were monitored daily. Cells that had reached sufficient growth were passaged for further propagation. Passaged cells were further cultured in 75 cm<sup>2</sup> flasks. Upon reaching the required cell number, cell counting was conducted.

### 1.4. Adjustment of Test Compound Concentrations

A total of 8.991 mg of DRM was weighed and dissolved in 1 ml of dimethyl sulfoxide (DMSO). This solution, with a concentration of 10 mM and a volume of 1 ml, was used as the main stock. From the main stock, 200 µL was taken and 1800 µL of culture medium was added to prepare an intermediate stock. The aim here was to dilute the DMSO to a ratio of 1/1000. From this intermediate stock, which was 1 mM and 2 mL in volume, seven different concentrations were prepared: 1, 2.5, 5, 10, 20, 25, 50, and 75 µM. These different concentrations were applied to cell lines seeded into 96-well plates. Only culture medium was used as a negative control, while 20% DMSO was used as a positive control, and the prepared solutions were stored at +4°C.

### 1.5. Cytotoxic Activity

Cell viability was determined using the MTS assay. When the cell density in the flasks reached 90%, trypsin enzyme was added to the medium to detach the cells. Using a pipette, 5,000 cells were seeded into each well of 96-well plates. After incubating the cells overnight, the culture medium was removed. SHSY-5Y, A549, and L929 cell lines were treated with serial dilutions of DRM (1, 2.5, 5, 10, 20, 25, 50, and 75 µM) for 24 and 48 hours. At the end of the specified periods, cytotoxicity assays were performed using the MTS method based on mitochondrial activity, and the resulting color change was measured at 450 nm using an ELISA plate reader. This process was repeated four times for each concentration. The percentage of cell viability was calculated using the formula " $(A_{\text{test}} - A_{\text{positive control}}) / (A_{\text{negative control}} - A_{\text{positive control}}) \times 100$ " for the obtained data (Barltrop et al., 1999). The IC<sub>50</sub> value was calculated using the GraphPad Prism 8 software.

### 1.6. Wound Healing Assay

The wound healing test was an assay used to determine cell migration. Cells were seeded into 12-well plates at a density of  $1 \times 10^4$  cells in 1 ml per well. After 24 hours of standard incubation (5% CO<sub>2</sub>, 37°C), a straight line was drawn from the 12 o'clock to the 6 o'clock position across the center of each well using a 200 µl pipette tip. Afterwards, the medium in the wells was removed and the wells were washed several times with fresh medium. To evaluate the effects of DRM on cell migration, the concentration that would not cause excessive cytotoxicity and thus impair the migration assessment was selected from the concentrations within the 95% confidence interval of the IC<sub>50</sub> values calculated separately for each cell line. Wound areas were imaged using inverted light microscopy (SOPTOP ICX41, China) at 0, 24, and 48 hours after wound formation. Wound area fields were converted into numerical data using ImageJ software (NIH, USA). Each experiment was independently repeated three times (Liang et al., 2007). The results were presented as percentage wound area.

### Statistical Analysis

Cell migration data were analyzed by two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test using GraphPad Prism. Wound healing assay results were quantified in ImageJ, and the wound area was expressed as a percentage of the total area. Descriptive statistics were performed in SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical significance was accepted at  $p < 0.05$  for all analyses.

### RESULTS AND DISCUSSION

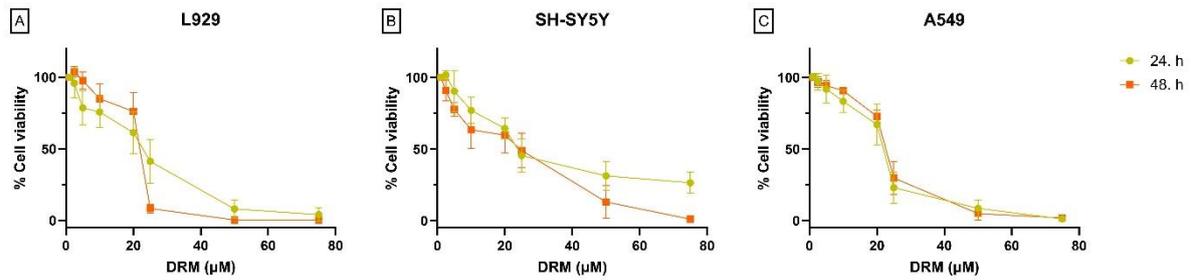
In this study, the cytotoxic and anti-migratory effects of DRM, a macrocyclic lactone derivative with antiparasitic properties, were investigated in neuroblastoma and lung adenocarcinoma cell lines. The findings reveal that DRM exhibits a time-dependent cytotoxic effect in both cancer cell lines and suppresses cell migration. These results are consistent with the growing body of literature on the repurposing of AVM derivatives in cancer therapy.

AVM derivatives primarily exert their effects on parasites by causing hyperpolarization through glutamate-gated chloride channels and GABA receptors, leading to permanent paralysis (Abongwa et al., 2017). Their inability to cross the blood-brain barrier in mammals, therefore being considered safe (Crump and Ōmura, 2011; del Mar Sáez-De-Ocariz et al., 2002), contributes to their advantageous profile for drug repurposing. Drug repurposing offers various advantages in cancer research, particularly in terms of time, cost, and safety. Studies on IVM, the most widely known molecule of the AVM class, have highlighted the anticancer potential of IVM (Dominguez-Gomez et al., 2018).

It has been reported that IVM induces DNA damage by increasing ROS production in breast, colorectal, bladder, and leukemia cancers, activates the ATM/p53 pathway, and induces mitochondrial apoptosis (Fan et al., 2024; Zhou et al., 2021). Moreover, it has been shown to inhibit proliferation by halting the cell cycle at the G1/S phase and to modulate PAK1, Hippo, Akt/mTOR, and WNT/TCF pathways (Liu et al., 2020). Mitochondrial dysfunction and increased ROS are known to trigger apoptosis through cytochrome c release (Wallace et al., 2012; Lee et al., 2022).

Although studies on DRM are limited compared to IVM, it has been reported to induce apoptosis and autophagy in melanoma and glioma cells (Du et al., 2023; Crofts et al., 2025). Additionally, it has been shown to regulate the PI3K/AKT/mTOR pathway in glioblastoma (Chen et al., 2022) and to trigger ROS-mediated mitochondrial apoptosis in cholangiocarcinoma cells (Zhang et al., 2024). These data suggest that the mechanism underlying the cytotoxic effect observed in SH-SY5Y and A549 cells in the present study may operate via mitochondrial pathways. Mitochondrial biogenesis and ROS balance play a critical role, particularly in tumors with high metabolic activity such as neuroblastoma (Lamb et al., 2014). The findings of the present study are in agreement with previous research reported in the literature. Moreover, the fact that the cytotoxic and anti-migratory effects of DRM in neuroblastoma and lung adenocarcinoma cell lines have not previously been comparatively evaluated with healthy cells highlights that this study fills a significant gap in the literature. In this regard, the study not only supports existing data, but also provides a novel and innovative contribution.

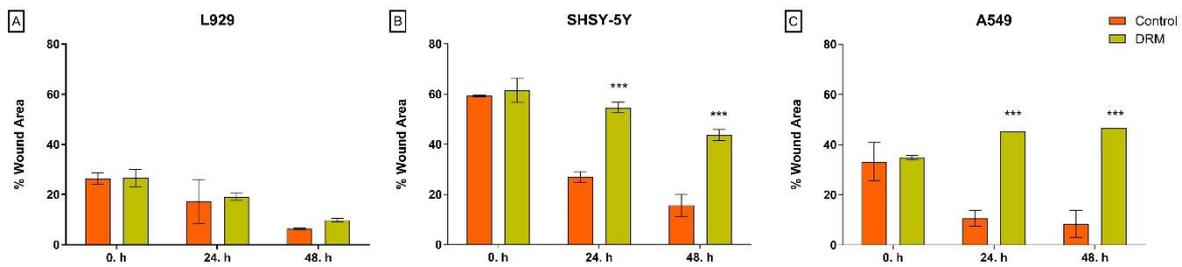
IC<sub>50</sub> in SH-SY5Y and A549 cell lines decreased from 30.15±10.80 μM and 21.75±2.82 μM, respectively, at 24 hours to 18.52±5.66 μM and 19.39±4.42 μM at 48 hours. In the L929 cell line, IC<sub>50</sub> values were determined as 20.30±5.13 μM and 19.54±3.26 μM at 24 and 48 hours, respectively. In the wound healing experiment, DRM significantly inhibited cell migration in both SH-SY5Y and A549 cell lines after 24 and 48 hours. In contrast, wound areas in L929 cells exposed to DRM were similar to those in the control groups.



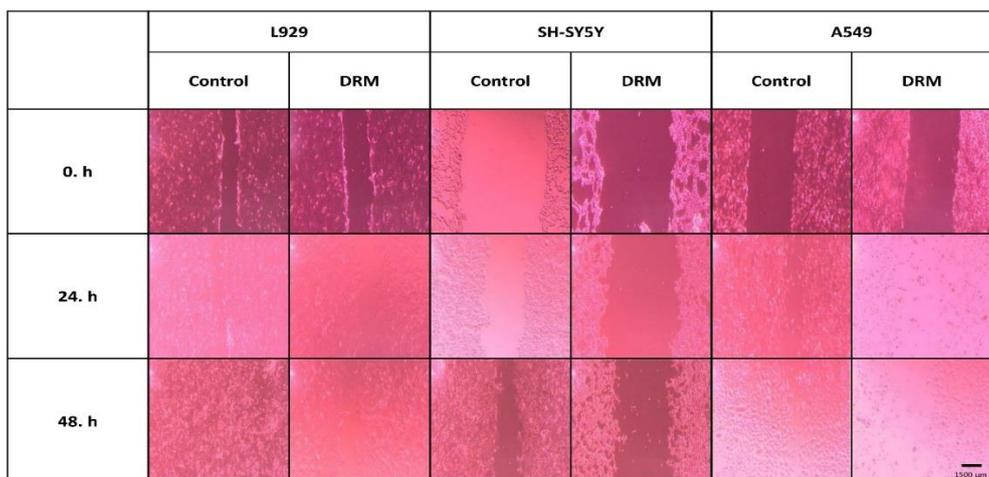
**Figure 2.** Dose- and time-dependent effects of DRM on cell viability in L929 (A), SH-SY5Y (B), and A549 (C) cells. Cells were treated with DRM at concentrations ranging from 1 to 75  $\mu\text{M}$  for 24 and 48 hours. Cell viability was measured using the MTS assay, and  $\text{IC}_{50}$  values at 24 and 48 hours were reported for each cell line. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation of quadruple replicates.

**Table 1.**  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) determined by MTS assay for DRM in L929, SH-SY5Y, and A549 Cell Lines at 24 h and 48 h (Mean  $\pm$  SD)

<b>DRM-<math>\text{IC}_{50}</math> (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	<b>L929</b>	<b>SH-SY5Y</b>	<b>A549</b>
<b>24 h</b>	20.30 $\pm$ 5.13 $\mu\text{M}$	30,15 $\pm$ 10,80	21.75 $\pm$ 2.82
<b>48 h</b>	19.54 $\pm$ 3.26 $\mu\text{M}$	18.52 $\pm$ 5.66 $\mu\text{M}$	19.39 $\pm$ 4.42



**Figure 3.** Effect of DRM on cell migration assessed by wound healing assay. L929 (A), SH-SY5Y (B), and A549 (C) cells were treated with DRM, and wound closure was monitored at 0, 24, and 48 hours (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*\*\*  $p < 0.0001$ ).



**Figure 4.** Representative microscopic images of different cell lines at 0, 24, and 48 h. The images visually confirm that DRM treatment potently inhibited the migration of SH-SY5Y and A549 cells while having no significant effect on L929 cells. The scale bar represents 1500  $\mu\text{m}$ . Magnification: 40 $\times$

## CONCLUSION

In conclusion, this study reveals that DRM exhibits time-dependent cytotoxic and anti-migration effects in SH-SY5Y neuroblastoma and A549 lung adenocarcinoma cell lines. The time-dependent decrease in IC<sub>50</sub> values in cancer cells, along with significant inhibition of wound closure, demonstrates that DRM effectively suppresses both cell viability and migration. In contrast, DRM showed limited effects on migration in healthy L929 fibroblast cells, suggesting a relatively selective effect on cancer cells under the tested conditions.

While the precise molecular mechanism of DRM was not directly investigated in this study, these findings are consistent with previous reports on AVM derivatives, particularly IVM. Further studies are needed to elucidate the anticancer potential of DRM.

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the TUBITAK 2209-A University Students Research Projects Support Program (Application number 1919B012423911).

## REFERENCES

- Abongwa, M., Martin, R. J., Robertson, A. P. (2017). A Brief Review on the Mode of Action of Antinematodal Drugs. *Acta veterinaria*, 67(2), 137–152.
- Anchordoquy, J. M., Anchordoquy, J. P., Nikoloff, N., Gambaro, R., Padula, G., Seoane, A., & Furnus, C. (2019). Doramectin induced cytotoxic and genotoxic effects on bovine peripheral lymphocytes and cumulus cells *in vitro*. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes*, 54(2), 147–154. <https://doi.org/10.1080/03601234.2018.1559569>.
- Barltrop JA, Owen TC, Cory AH, Cory JG. (1999). 5-(3- carboxymethoxyphenyl)-2-(4,5-dimethylthiazolyl)-3- (4-sulfophenyl) tetrazolium, inner salt (MTS) and related analogs of 3-(4,5-dimethylthiazolyl)-2,5- diphenyltetrazolium bromide (MTT) reducing to purple water-solubleformazans as cell-viability indicators. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 1(11), 611-614.
- Campbell, W. C., Fisher, M. H., Stapley, E. O., Albers-Schönberg, G., & Jacob, T. A. (1983). Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science (New York, N.Y.)*, 221(4613), 823–828. <https://doi.org/10.1126/science.6308762>.
- Chen, C., Liang, H., Qin, R., Li, X., Wang, L., Du, S., Chen, Z., Meng, X., Lv, Z., Wang, Q., Meng, J., Gao, A. (2022). Doramectin inhibits glioblastoma cell survival via regulation of autophagy *in vitro* and *in vivo*. *International journal of oncology*, 60(3), 29.
- Crotts, M. S., Jacobs, J. C., Baer, R. W., & Cox, J. L. (2025). Doramectin Induces Apoptosis in B16 Melanoma Cells. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 25(4), 244–256. <https://doi.org/10.2174/0118715206325844240909144543>.
- Crump, A., Ōmura, S. (2011). Ivermectin, 'wonder drug' from Japan: the human use perspective. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 87(2), 13–28.
- del Mar Sáez-De-Ocariz, M., McKinster, C. D., Orozco-Covarrubias, L., Tamayo-Sánchez, L., Ruiz-Maldonado, R. (2002). Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin. *Clinical and experimental dermatology*, 27(4), 264–267.
- Dominguez-Gomez, G., Chavez-Blanco, A., Medina-Franco, J. L., Saldivar-Gonzalez, F., Flores-Torrontegui, Y., Juarez, M., Díaz-Chávez, J., Gonzalez-Fierro, A., Dueñas-González, A. (2018). Ivermectin as an inhibitor of cancer stem-like cells. *Molecular medicine reports*, 17(2), 3397–3403.
- Du, S., Liang, H., Zhou, L., Chen, C., Sun, R., Zhang, J., Meng, X., & Gao, A. (2023). Effect of doramectin on programmed cell death pathway in glioma cells. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 25(10), 2871–2883. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03147-z>
- El-Saber Batiha, G., Alqahtani, A., Ilesanmi, O. B., Saati, A. A., El-Mleeh, A., Hetta, H. F., Magdy Beshbishy, A. (2020). Avermectin Derivatives, Pharmacokinetics, Therapeutic and Toxic

- Dosages, Mechanism of Action, and Their Biological Effects. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 13(8), 196.
- Fan, N., Zhang, L., Wang, Z., Ding, H., Yue, Z. (2024). Ivermectin Inhibits Bladder Cancer Cell Growth and Induces Oxidative Stress and DNA Damage. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 24(5), 348–357.
- Gao, A., Wang, X., Xiang, W., Liang, H., Gao, J., & Yan, Y. (2010). Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance *in vitro* by doramectin and nemadectin. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 62(3), 393–399. <https://doi.org/10.1211/jpp.62.03.0016>.
- Jayakumar, J. (2009). Bio-efficacy of *Streptomyces avermitilis* culture filtrates against root knot nematode, *Meloidogyne incognita* and reniform nematodes, *Rotylenchulus reniformis*. *Karnataka Journal of Agricultural Sciences*, 22 (3), 567–571.
- Juarez, M., Schcolnik-Cabrera, A., Dueñas-Gonzalez, A. (2018). The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *American journal of cancer research*, 8(2), 317–331.
- Kaur, B., Blavo, C., & Parmar, M. S. (2024). Ivermectin: A Multifaceted Drug With a Potential Beyond Anti-parasitic Therapy. *Cureus*, 16(3), e56025. <https://doi.org/10.7759/cureus.56025>.
- Kodama, M., Kodama, T., Newberg, J. Y., Katayama, H., Kobayashi, M., Hanash, S. M., Yoshihara, K., Wei, Z., Tien, J. C., Rangel, R., Hashimoto, K., Mabuchi, S., Sawada, K., Kimura, T., Copeland, N. G., Jenkins, N. A. (2017). *In vivo* loss-of-function screens identify KPNB1 as a new druggable oncogene in epithelial ovarian cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(35), E7301–E7310.
- Kokkinis, S., Paudel, K. R., De Rubis, G., Yeung, S., Singh, M., Singh, S. K., Gupta, G., Panth, N., Oliver, B., & Dua, K. (2024). Liposomal encapsulated curcumin attenuates lung cancer proliferation, migration, and induces apoptosis. *Heliyon*, 10(19), e38409. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38409>.
- Lamb, R., Harrison, H., Hulit, J., Smith, D. L., Lisanti, M. P., Sotgia, F. (2014). Mitochondria as new therapeutic targets for eradicating cancer stem cells: Quantitative proteomics and functional validation via MCT1/2 inhibition. *Oncotarget*, 5(22), 11029–11037.
- Lee, D. E., Kang, H. W., Kim, S. Y., Kim, M. J., Jeong, J. W., Hong, W. C., Fang, S., Kim, H. S., Lee, Y. S., Kim, H. J., Park, J. S. (2022). Ivermectin and gemcitabine combination treatment induces apoptosis of pancreatic cancer cells via mitochondrial dysfunction. *Frontiers in pharmacology*, 13, 934746.
- Liang, C. C., Park, A. Y., & Guan, J. L. (2007). *In vitro* scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration *in vitro*. *Nature protocols*, 2(2), 329–333. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.30>.
- Liu, J., Zhang, K., Cheng, L., Zhu, H., Xu, T. (2020). Progress in Understanding the Molecular Mechanisms Underlying the Antitumour Effects of Ivermectin. *Drug design, development and therapy*, 14, 285–296.
- Newman, E. A., Abdessalam, S., Aldrink, J. H., Austin, M., Heaton, T. E., Bruny, J., Ehrlich, P., Dasgupta, R., Baertschiger, R. M., Lautz, T. B., Rhee, D. S., Langham, M. R., Jr, Malek, M. M., Meyers, R. L., Nathan, J. D., Weil, B. R., Polites, S., Madonna, M. B., & APSA Cancer committee (2019). Update on neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery*, 54(3), 383–389. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.09.004>
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. (2024). Neuroblastoma treatment (PDQ®): Patient version. In PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US).
- PubChem Compound Database. National Center for Biotechnology Information. Doramectin. (n.d.). Retrieved March 3, 2026, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Doramectin>.
- Sharmeen, S., Skrtic, M., Sukhai, M. A., Hurren, R., Gronda, M., Wang, X., Fonseca, S. B., Sun, H., Wood, T. E., Ward, R., Minden, M. D., Batey, R. A., Datti, A., Wrana, J., Kelley, S. O., Schimmer, A. D. (2010). The antiparasitic agent ivermectin induces chloride-dependent membrane hyperpolarization and cell death in leukemia cells. *Blood*, 116(18), 3593–3603.

- Sun, Y. J., Long, D. X., Li, W., Hou, W. Y., Wu, Y. J., & Shen, J. Z. (2010). Effects of avermectins on neurite outgrowth in differentiating mouse neuroblastoma N2a cells. *Toxicology letters*, 192(2), 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.10.021>.
- Tang, M., Hu, X., Wang, Y., Yao, X., Zhang, W., Yu, C., Cheng, F., Li, J., & Fang, Q. (2021). Ivermectin, a potential anticancer drug derived from an antiparasitic drug. *Pharmacological research*, 163, 105207. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105207>.
- Wallace D. C. (2012). Mitochondria and cancer. *Nature reviews. Cancer*, 12(10), 685–698.
- Williams, J. C., Loyacano, A. F., DeRosa, A., Gurie, J., Clymer, B. C., & Guerino, F. (1999). A comparison of persistent anthelmintic efficacy of topical formulations of doramectin, ivermectin, eprinomectin and moxidectin against naturally acquired nematode infections of beef calves. *Veterinary parasitology*, 85(4), 277–288. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(99\)00121-1](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(99)00121-1).
- Zeng, C., Li, Z., Wei, Z., Chen, T., Wang, J., Huang, J., Sun, F., Zhu, J., Lu, S., & Zhen, Z. (2024). Mechanism of Drug Resistance to First-Line Chemotherapeutics Mediated by TXNDC17 in Neuroblastomas. *Cancer reports (Hoboken, N.J.)*, 7(10), e70033. <https://doi.org/10.1002/cnr2.70033>.
- Zhang, X., Zhang, G., Zhai, W., Zhao, Z., Wang, S., & Yi, J. (2020). Inhibition of TMEM16A Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup> channels by avermectins is essential for their anticancer effects. *Pharmacological research*, 156, 104763. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104763>.
- Zhang, Y., Wu, W., Shi, Y., Huang, Y., Dai, T., Ke, L., Chen, L., Chen, M., Wang, Q. (2024). Apoptosis-Inducing and Proliferation-Inhibiting Effects of Doramectin on Mz-ChA-1 Human Cholangiocarcinoma Cells. *International journal of molecular sciences*, 25(24), 13440.
- Zhou, S., Wu, H., Ning, W., Wu, X., Xu, X., Ma, Y., Li, X., Hu, J., Wang, C., Wang, J. (2021). Ivermectin has New Application in Inhibiting Colorectal Cancer Cell Growth. *Frontiers in pharmacology*, 12, 717529.

**THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS- matrix metalloproteinases DEPENDING ON THE STAGES OF NECROTIC ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS**

**Assoc. Prof. Dr. Sevinj NASIROVA RAMIZ**

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova, Baku, Azerbaijan  
**ORCID:** 0000-0002-3113-3282

**Dr. Sevinj MEHDIYEVA AMIL**

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova, Baku, Azerbaijan  
**ORCID:** 0009-0007-5617-9619

**Dr. Aytekin ALIYEVA MAHIR**

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova, Baku, Azerbaijan  
**ORCID:** 0000-0003-2685-6790

**ABSTRACT**

Neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) is a disease characterized by generalized inflammatory reactions caused by infectious agents and/or hypoxic-ischemic damage to the intestinal mucosa. Studying the dynamics of biochemical markers- matrix metalloproteinases (MMP) different stages of NEC, is of great importance in the evaluation of pathology.

The aim of the study is to study the prognostic significance of biochemical markers (MMP-2, MMP-9, MMP-17) depending on the stages of NEC in newborns.

**Material and methods.** In order to realize the set goal, 110 newborns with NEC were examined. These children were divided into the following groups according to the stages of NEC: group I - 49 patients with stage I of NEC, group II - 48 patients with stage II of NEC, group III - 13 patients with stage III of NEC. The healthy group consisted of 30 practically healthy newborns. In order to study the prognostic significance of MMPs and to evaluate the interaction between markers, ROC analysis was performed for those indicators in the next phase of the study.

**Results.** According to ROC analysis, the area of MMP-17 marker  $S=0.863\pm 0.66$  (95%CI: 0.734-0.992;  $p<0.005$ ), MMP-9 –  $S=0.716\pm 1.22$  (95%CI: 0.477-0.954;  $p<0.005$ ).  $p=0.096$ ), MMP-2 –  $S=0.610\pm 0.153$  (95% CI: 0.310-0.911;  $p=0.0394$ ). Apparently, among the studied indicators, MMP-17 was selected with higher sensitivity and specificity. The overall diagnostic weight test was 87.5% for MMP-17, 85% for MMP-9, and -85% for MMP-2, which indicates the high prognostic value of these markers.

**Conclusion.** The change in the concentration of biochemical markers is considered a predictor of the onset of NEC, and the severity of the disease varies depending on the duration of the disease. Thus, examination of the mentioned markers shows the high accuracy of their use for diagnosing and predicting the course of necrotic enterocolitis in neonatal practice.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis, matrix metalloproteinases, newborns

**SPORCU BESLENMESİNDE PERFORMANS, METABOLİK SAĞLIK VE BAĞIRSAK  
MİKROBİYOTASI İLİŞKİLERİ**  
*RELATIONSHIPS BETWEEN PERFORMANCE, METABOLIC HEALTH AND GUT MICROBIOTA  
IN SPORTS NUTRITION*

**Uz. Mikrobiyolog Sinem FİDAN**  
DİMES A.Ş, İzmir-Türkiye  
**ORCID ID: 0000-0001-6170-1917**

**ÖZET**

Son yıllarda sporcu beslenmesi, yalnızca fiziksel performansın artırılmasına odaklanan geleneksel yaklaşımlardan uzaklaşarak; metabolik sağlık, vücut ağırlığı yönetimi, gastrointestinal fonksiyonlar ve bilişsel iyilik halini de kapsayan çok boyutlu bir çerçeveye evrilmiştir. Bu dönüşüm hem güncel bilimsel kanıtlar hem de rekreasyonel sporcular ve aktif yaşam tarzına sahip bireylerin sporcu beslenmesi ürünlerini günlük beslenme rutinlerine giderek daha fazla entegre etmeleriyle desteklenmektedir.

Bu derlemenin amacı, sporcu beslenmesindeki güncel eğilimleri, uluslararası bilimsel literatür bulgularını çağdaş fonksiyonel gıda stratejileri ile bütünleştirerek değerlendirmektir. Özellikle bağırsak mikrobiyotası modülasyonu, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) destekleyici beslenme yaklaşımları ve çok fonksiyonlu bileşen formülasyonları üzerinde durulmaktadır. Klinik ve mekanistik çalışmalar, protein açısından zengin diyetler, fermente edilebilir lifler ve prebiyotik bileşenlerin endojen GLP-1 salınımını artırdığını, bunun da iştahın düzenlenmesi, insülin duyarlılığının iyileştirilmesi ve vücut kompozisyonunun optimize edilmesine katkı sağladığını göstermektedir. Bu beslenme stratejileri, aktif bireylerde kilo yönetimi için farmakolojik olmayan etkili alternatifler sunmaktadır.

Ayrıca, artan kanıtlar bağırsak mikrobiotasının enerji metabolizması, bağışıklık fonksiyonu ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Probiyotik ve prebiyotik içeren sporcu gıdaları, besin emilimini artırmakta, egzersize bağlı gastrointestinal rahatsızlıkları azaltmakta ve bağışıklık direncini desteklemektedir. Bu bağlamda, meyve bazlı ve fermente fonksiyonel içecekler, biyoaktif bileşenlerin etkin taşınması için yüksek biyoyararlanım, temiz içerik (clean-label) potansiyeli ve tüketici kabulü açısından ideal bir platform sunmaktadır.

Sonuç olarak, güncel bilimsel veriler, sporcu beslenmesinde geleneksel performans odaklı yaklaşımların ötesine geçen, entegre, çok fonksiyonlu ve kanıta dayalı beslenme stratejilerini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sporcu beslenmesi, fonksiyonel gıdalar, bağırsak mikrobiyotası, GLP-1, fonksiyonel içecekler, metabolik sağlık

**Teşekkür:** Yazar, çalışmaya verdikleri değerli desteklerinden dolayı Dimes Gıda San. Ve Tic. A.Ş'ye teşekkür eder.

**ABSTRACT**

In recent years, sports nutrition has undergone a substantial transformation, shifting from a performance-centered approach toward a multidimensional framework that also encompasses metabolic health, body weight management, gastrointestinal function and cognitive well-being. This transition is supported by emerging scientific evidence and by changes in consumption patterns among recreational athletes and physically active individuals, who increasingly incorporate sports nutrition products into their daily dietary routines.

The aim of this review is to evaluate current trends in sports nutrition by integrating findings from international scientific literature with contemporary functional food strategies, with a particular focus on gut microbiota modulation, glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-supportive nutritional approaches and multifunctional ingredient formulations. Evidence from clinical and mechanistic studies suggests that high-protein diets, fermentable fibers and prebiotic components can enhance endogenous GLP-1 secretion, thereby contributing to appetite regulation, improved insulin sensitivity and favorable body composition outcomes. These dietary strategies represent promising non-pharmacological alternatives for weight management in physically active populations.

In addition, growing evidence highlights the pivotal role of the gut microbiota in regulating energy metabolism, immune function and inflammatory responses in athletes. Probiotic- and prebiotic-enriched sports foods have been associated with improved nutrient absorption, reduced exercise-induced gastrointestinal disturbances and enhanced immune resilience. Within this context, fruit-based and fermented functional beverages emerge as effective delivery matrices for bioactive compounds due to their favorable bioavailability, clean-label potential and high consumer acceptance.

In conclusion, current scientific evidence supports a paradigm shift in sports nutrition toward integrated, multifunctional and evidence-based dietary approaches that extend beyond traditional performance outcomes.

**Keywords:** Sports nutrition, functional foods, gut microbiota, GLP-1, functional beverages, metabolic health

***Acknowledgements:** The author wish to acknowledge to Dimes Food Ind. And Inc. for their valuable supports to the study.*

**ÇOCUK DIŞ HEKİMLİĞİNDE LAZER UYGULAMALARI VE SÜT DIŞLERİNDE  
LAZERLE AMPUTASYON**  
*LASER APPLICATIONS IN PEDIATRIC DENTISTRY AND LASER-ASSISTED PULPOTOMY IN  
PRIMARY TEETH*

**Arş. Gör. Nisanur GERİKOĞLU**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı  
**ORCID:** 0009-0003-1047-7806

**Prof. Dr. Özlem Martı AKGÜN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı  
**ORCID:** 0000-0003-1180-1391

**ÖZET**

Bu bildiri, lazer teknolojilerinin çocuk diş hekimliğinde sert ve yumuşak doku uygulamalarındaki kullanım alanları incelenmiş, özellikle süt dişlerinde lazer destekli amputasyon tedavisinin klinik etkinliği güncel literatür ışığında değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, çocuk diş hekimliğinde lazer uygulamalarına ilişkin yayımlanmış klinik, histolojik ve deneysel çalışmalar incelenmiştir. Literatür taraması sürecinde PubMed başta olmak üzere bilimsel veri tabanlarında “lazer”, “pediatric dentistry”, “pulpotomy”, “laser-assisted pulpotomy” gibi anahtar kelimeler kullanılarak arama yapılmıştır. Elde edilen çalışmalar; lazerlerin sert ve yumuşak doku uygulamalarındaki biyolojik etkileri, klinik avantajları ve vital pulpa tedavilerindeki kullanım sonuçları açısından değerlendirilmiştir. İncelenen çalışmalar, lazer uygulamalarının çocuk hastalarda minimal invaziv bir yaklaşım sunduğunu, etkili hemostaz sağladığını ve çoğu durumda lokal anestezi gereksinimini azalttığını göstermektedir. Özellikle lazer destekli amputasyon uygulamalarında, geleneksel amputasyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında benzer ya da bazı çalışmalarda daha yüksek klinik ve radyografik başarı oranları bildirilmektedir. Lazerlerin antimikrobiyal etkileri ve pulpa dokusu üzerindeki biyostimülan özellikleri, radiküler pulpanın vitalitesinin korunmasına katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak lazer teknolojisi, çocuk diş hekimliğinde uygun endikasyonlarda kullanıldığında tedavi konforunu ve klinik başarıyı artıran etkili bir tamamlayıcı yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, lazerle amputasyon uygulamalarında standart protokollerin belirlenebilmesi için daha fazla randomize klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk Diş Hekimliği, Lazer, Lazerle Amputasyon, Vital Pulpa Tedavisi

**ABSTRACT**

In this presentation, the areas of use of laser technologies in hard and soft tissue applications in pediatric dentistry were examined, and the clinical effectiveness of laser-assisted pulpotomy treatment in primary teeth was evaluated in the light of current literature. Within this scope, published clinical, histological, and experimental studies related to laser applications in pediatric dentistry were reviewed. During the literature search process, searches were conducted in scientific databases, primarily PubMed, using keywords such as “laser,” “pediatric dentistry,” “pulpotomy,” and “laser-assisted pulpotomy.” The obtained studies were evaluated in terms of the biological effects of lasers in hard and soft tissue applications, their clinical advantages, and their outcomes in vital pulp therapy. The reviewed studies indicate that laser applications provide a minimally invasive approach in pediatric patients, ensure effective hemostasis, and reduce the need for local anesthesia in many cases. Particularly in laser-assisted pulpotomy procedures, similar or, in some studies, higher clinical and radiographic success rates have been reported compared with conventional pulpotomy methods. The antimicrobial effects of lasers and their biostimulatory properties on pulp tissue contribute to the preservation of radicular pulp vitality. In conclusion, when used under appropriate indications, laser technology is considered an effective adjunctive method that enhances treatment comfort and clinical success in pediatric dentistry. However, further randomized clinical studies are needed to establish standardized protocols for laser-assisted pulpotomy applications.

**Keywords:** Pediatric Dentistry, Laser, Laser-Assisted Pulpotomy, Vital Pulp Therapy.

## GİRİŞ

Çocukluk döneminde görülen diş çürükleri ve bunlara bağlı meynana gelen pulpal patolojiler süt dişlerinin fizyolojik sürme zamanından önce kaybedilmesine yol açmaktadır. Bu durum hem oral fonksiyonları hem de kraniofasiyal gelişimi olumsuz etkileyen önemli bir klinik problem oluşturmaktadır (1,2). Bu problemin önlenmesi için süt molar dişlere uygulanan amputasyon tedavisi, enfekte koronal pulpanın uzaklaştırılması ve vital radiküler pulpanın korunması prensibine dayanan güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (3). Ancak amputasyon materyallerinin biyouyumluluk, antibakteriyel etki ve uzun dönem başarısı konusundaki tartışmalar, tedavi protokollerinin geliştirilmesine yönelik yeni arayışları gündeme getirmiştir (1,2). Bu bağlamda lazer teknolojileri; minimal invaziv çalışma prensipleri, dokuya seçici etkileri ve operasyon sahasında sağladıkları etkin hemostaz sayesinde çocuk diş hekimliğinde giderek daha fazla ilgi görmektedir (3–5). Lazer uygulamalarının işlem sırasında titreşim ve gürültü gibi olumsuz uyarımları azaltması, çocuk hastalarda anksiyete ve ağrı algısının hafifletilmesine de katkı sağlamaktadır (6–9). Bu seminer, lazerlerin biyofiziksel temelleri ile çocuk diş hekimliğindeki kullanım alanlarını ele alarak, özellikle süt molar amputasyonlarında lazerlerin klinik etkinliklerini güncel literatür doğrultusunda değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## GENEL BİLGİLER

“LAZER”, “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin ilk harflerinden oluşan bir kısaltmadır (10). Lazer tanım olarak uyarılmış emisyon yoluyla elde edilen, tek dalga boyunda, koherent (aynı fazda), yüksek doğrulukta yönlendirilebilen ve yoğunluğu artırılabilen elektromanyetik ışınım üreten optik bir sistemdir (11).

Lazer teknolojisinin kökeni kuantum mekaniğine dayanmaktadır. Elektronlar, atom çekirdeği etrafında belirli enerji düzeylerinde bulunmaktadır ve uyarıldıklarında daha yüksek seviyelere çıkmaktadır. Kısa süre içinde ise temel seviyelerine geri dönerken foton yaymaktadır. Bu süreç, “emission of radiation” yani lazerin temelini oluşturmaktadır (12).

Albert Einstein, 1917’de geliştirdiği “fotoelektrik etki” teorisıyla lazerin temel prensibini açıklamış ve bu çalışmasıyla 1921 Nobel Fizik Ödülü’nü kazanmıştır. Einstein’ın öngörüsüne göre, bir foton uyarılmış bir atomu aynı özelliklere sahip ikinci bir foton yaymaya teşvik edebilir. Bu da “light” ve “stimulated” kavramlarının “laser” kısaltmasında yer almasını açıklamaktadır (12).

## LAZERLERİN TARİHÇESİ

Albert Einstein, 1916 yılında uyarılmış emisyon kavramını ortaya koyarak lazerin teorik temelini inşa etmiştir (13). Daha sonra, 1928’de Rudolf Ladenburg bu olgunun dolaylı kanıtlarını ortaya koymuştur (14). Ancak dönemin fizikçileri bu etkiyi “negatif soğurma” olarak adlandırmış ve Boltzmann dağılımı nedeniyle yüksek enerji düzeylerinin daha az elektron içerdiğini düşünerek pratik açıdan önem taşımadığını savunmuşlardır (15).

1940 yılına gelindiğinde ise Rus fizikçi Valentin A. Fabrikant, uygun koşullar altında gaz boşalması sırasında uyarılmış emisyonun ışığı kuvvetlendirebileceğini ileri sürmüştür (16).

MASER, “Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation” ifadesinin kısaltması olup, uyarılmış emisyon yoluyla mikrodalga ışınımının güçlendirilmesini sağlayan bir cihaz olarak tanımlanmaktadır (17).

1951 yılında Charles H. Townes, uyarılmış emisyonun mikrodalga frekanslarında rezonatör bir boşluk içerisinde salınım yaparak koherent bir çıkış üretebileceğini öne sürmüştür. 1954 yılında ise Townes, öğrencisi James Gordon ile, uyarılmış amonyak moleküllerini rezonatör boşluğuna yönlendirerek 24 GHz frekansında çalışan ilk mikrodalga maserini geliştirmiştir (18).

MASER’lerin geliştirilmesi, uyarılmış emisyonun pratik olarak uygulanabileceğini ortaya koymuş ve koherent radyasyon üretiminin önünü açmıştır. Optik dalga boylarında koherent ışık üretimi ise 1960 yılında Theodore H. Maiman’ın rubi kristali kullanarak ilk lazeri çalıştırmasıyla mümkün hale gelmiştir (11). Bu buluş, modern lazer teknolojisinin başlangıcı kabul edilmiş ve lazerlerin bilim, endüstri, iletişim ve özellikle tıp alanlarında geniş bir kullanım yelpazesi kazanmasına zemin hazırlamıştır (19).

## LAZER IŞINLARININ ÖZELLİKLERİ

Her lazer, kendine özgü bazı özelliklerle tanımlanmakta ve bunların başında dalga boyu gelmektedir. Dalga boyu, lazerin elektromanyetik spektrum üzerindeki konumunu belirlemekte ve dokuyla etkileşimini doğrudan etkilemektedir (4).

Lazer cihazı esasen bir ışık güçlendiricisi olarak tanımlanmaktadır. Dışarıdan sağlanan bir uyarı ile aynı dalga boyuna, aynı faza ve aynı yöne sahip foton akımı oluşturulmaktadır. Lazer cihazlarında, aktif maddenin bulunduğu bir rezonatör odası yer almakta ve bu aktif madde lazerin adını vermektedir. Aktif madde gaz, sıvı veya katı formda bulunabilmektedir (20).

Lazer ışınlarının kendine özgü bazı özellikleri vardır (20):

**Eşfazlılık (Coherence):** Lazer ışığında fotonlar eş hareket etmektedir. Amplitüddeki çıkış ve girişler aynı anda gerçekleşmekte ve bu düzenli hareketler sonucunda hedef nokta üzerinde daha güçlü etkiler oluşmaktadır.

**Paralellik (Collimation):** Lazer ışığı dağılmadan ilerleyebilmekte, çok küçük noktalara odaklanabilmekte ve gerektiğinde odak çapı ayarlanabilmektedir.

**Tek Renkli Olma (Monochromaticity):** Lazer ışığı, tek bir dalga boyuna sahip ışık dalgalarından oluşmaktadır. Aynı aktif maddeye ait elektronlar aynı enerji düzeyinde uyarılmakta, üst enerji seviyelerine geçmekte ve sonucunda aynı enerjiye sahip yeni fotonlar oluşmaktadır. Bu sayede homojen, etkileri öngörülebilir ve sabit kalitede ışık demetleri elde edilmektedir.

## LAZER IŞINLARININ HEDEF DOKU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Lazer enerjisinin oluşturduğu ışık, hedef dokuda dört temel etkileşime yol açmaktadır. Bu reaksiyonlar, dokunun optik özelliklerine ve lazerin dalga boyuna bağlı olarak değişmektedir (20,21).

**Yansıma (Refleksiyon):** Işığın hedeflenen doku yüzeyinden herhangi bir etki oluşturmadan geri yayılmasıdır. Yansıyan ışık dar bir demet şeklinde ya da diffüz yapıda olabilmektedir. Özellikle göz dokusuna ulaşması durumunda ciddi tehlike arz ettiğinden, lazer uygulamalarında dikkat edilmesi gereken en önemli hususlardan birini oluşturmaktadır.

**Absorpsiyon (Soğurma):** Hedef dokunun lazer enerjisini absorbe etmesiyle gerçekleşmektedir. Bu durum genellikle istenen bir etkileşim olmakla birlikte; dokunun pigmentasyonuna, içerdiği su miktarına, absorpsiyon kapasitesine, lazerin dalga boyuna ve emisyon moduna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Özellikle 500–1000 nm arasındaki kısa dalga boyları pigment dokular tarafından daha fazla absorbe edilmektedir.

Emilim oranı arttıkça lazerin dokudaki penetrasyon derinliği azalmakta ve bu durum, termal yan etkilerin sınırlanmasına katkı sağlamaktadır (4).

**Transmisyon (Geçiş):** Lazer enerjisinin doku içerisinden herhangi bir etki oluşturmadan geçişini ifade etmektedir. Bu etkileşim dalga boyuna bağlıdır. Örneğin, su molekülleri Neodymium katkılı İttriyum Alüminyum Garnet lazer (Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet Laser, Nd:YAG lazer) için şeffaf bir ortam sağlamakta iken, Karbondioksit (CO<sub>2</sub>) lazer ışığını absorbe etmektedir. Bu nedenle ortamın kuru tutulmasının zor olduğu durumlarda Nd:YAG lazer ile çalışmak daha kolay olmakta, ancak tükürük ve doku sıvıları CO<sub>2</sub> lazerin etkinliğini azaltmaktadır.

**Saçılma (Difüzyon):** Lazer ışığının farklı yönlere yayılması sonucu enerji zayıflamakta ve biyolojik etkinlik azalmaktadır. Ayrıca saçılma, cerrahi bölgeye komşu dokularda ısı transferine yol açarak istenmeyen termal hasar oluşturabilmektedir. Bununla birlikte, lazer ışığının farklı yönlere yayılmasının ışıkla polimerize olan kompozit rezinlerde olumlu bir etki ortaya çıkardığı da belirtilmektedir.

Lazer ışığının biyolojik dokular üzerindeki etkileri, birden fazla faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu faktörler üç ana başlık altında toplanabilmektedir (22):

### Lazer parametreleri:

- Dalga boyu ve dokuda emilim özellikleri,
- Çalışma modu (sürekli, darbeli ya da Q-switched),
- Enerji ya da güç çıktısı (tek atım enerjisi / watt/cm<sup>2</sup>),
- Etkinlik süresi (atım süresi),
- Tekrarlama hızı (hz),
- Uygulama yöntemi (temaslı/temassız, odaklanmış/dağınık, hızlı hareket ettirme/belirli bir noktada sabitleme),

- Uygulama süresi.

#### Çevresel koşullar:

- Havanın, suyun ya da kanın varlığı.

#### Doku özellikleri:

- Dalga boyuna bağlı absorpsiyon katsayısı,
- Isı iletim katsayısı.

### DİŞ HEKİMLİĞİNDE LAZERLER

Tıbbın ve cerrahinin birçok alanında lazer tedavisi tek başına bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirken, diş hekimliğinde lazer kullanımı genellikle sert veya yumuşak doku tedavisinin belirli bir aşamasında dokunun yönetimini kolaylaştıran tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (10).

### DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN LAZER TÜRLERİ

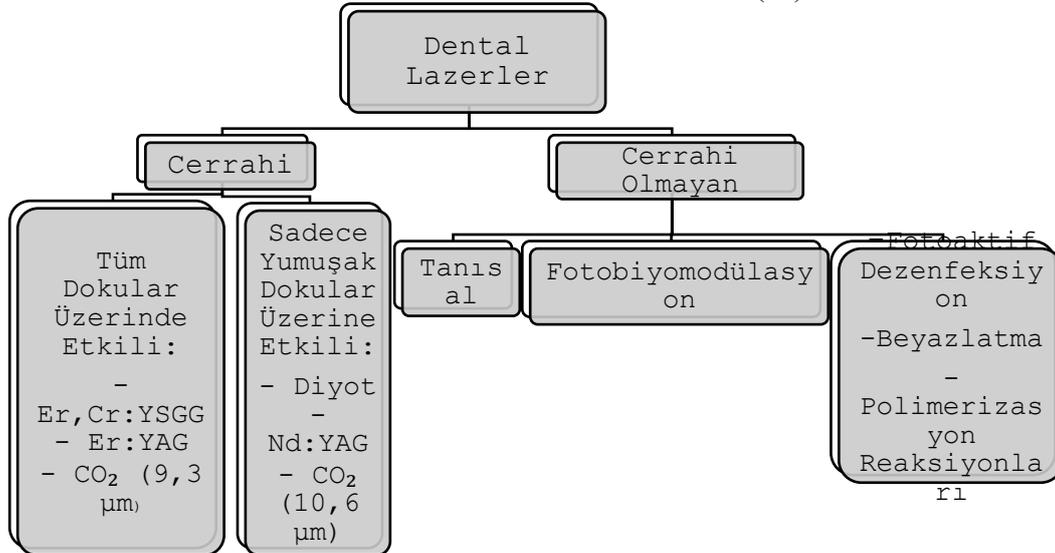
Diş hekimliğinde kullanılan lazerler başlıca iki ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 1). Cerrahi lazerler; insizyon, eksizyon, ablasyon ve dental dokuların koagülasyonu için yeterli çıkış gücüne sahipken cerrahi olmayan lazerler ise bu işlemleri gerçekleştirmez. Bununla birlikte, son çalışmalar cerrahi cihazların fotobiyomodülasyon için de bazı yeteneklere sahip olduğunu göstermektedir (23).

Diş hekimliğinde kullanılan başlıca lazer türleri, diyot lazerler (810–980 nm), CO<sub>2</sub> lazerler (10600 nm) ve Yttrium Aluminum Garnet (YAG) ailesine ait lazerlerdir (2100–2940 nm). Bu lazer ortamları, belirli dalga boylarında ışık üretmekte ve bu ışıklar dokular tarafından seçici olarak emilmektedir.

YAG grubunda Er:YAG (erbiyum itriyum alüminyum garnet), Erbiyum Kromiyum İttriyum Skandiyum Galyum Garnet (Er,Cr:YSGG) ve Holmiyum İttriyum Alüminyum Garnet (Ho:YAG) yer almakta ve bu lazerler genellikle sert doku uygulamalarında kullanılmaktadır. Nd:YAG ise yumuşak doku işlemlerinde etkili bir dalga boyuna sahiptir. YAG lazerler, suya karşı yüksek emilim göstermekte ve bu nedenle dokulardaki suyun buharlaşmasına yol açarak yapısal parçalanmayı sağlamaktadır. Diyot ve Nd:YAG lazerler ise pigmentli dokularda daha yüksek emilim göstermekte ve bu özellikleri sayesinde periodontal dokularda kesme ve koagülasyon işlemlerinde avantaj sağlamaktadır. Genel olarak YAG lazerler kavite hazırlığı ve sert doku kaldırılması için önerilmekte, diyot, CO<sub>2</sub> ve Nd:YAG lazerler ise yumuşak doku işlemlerinde tercih edilmektedir (5).

Operatör, optik rezonatöre uygulanan enerjiyi kontrol edebilmekte, hedef dokuda ışın çapını değiştirebilmekte, lazeri sürekli ya da darbeli modda kullanabilmekte, ayrıca atım süresi ve gevşeme süresini ayarlayabilmektedir. Bu parametrelerin tümü, lazerin hedef doku üzerindeki etkilerini belirlemektedir (5).

Tablo 1. Dental Lazerlerin Sınıflandırması (23).



## **DİŞ HEKİMLİĞİNDE LAZERLERİN KULLANIM ALANLARI**

Lazerler diş hekimliğinde ilk kez 1964 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Temel amaç; hem yumuşak dokuları hem de kemik dahil sert dokuları doğrudan temas, titreşim ve ağrı olmaksızın tedavi edebilmektir. 1990'lı yıllardan itibaren lazerler çok çeşitli dental uygulama alanlarında kullanılmaya başlanmıştır (4).

## **ENDODONTİDEKİ KULLANIM ALANLARI**

Endodontide kullanılan lazerlerin etkinliği, dalga boylarının doku içindeki geçirgenlik ve absorpsiyon özelliklerine bağlıdır. Nd:YAG lazerler, özellikle yan dentin tübüllerine kadar yüksek penetrasyon sağlayarak %85'e varan bakteri eliminasyonu ile en başarılı sonuçları vermektedir. Diyet lazerler (810 nm ve 980 nm) daha düşük düzeyde etkinlik göstermekte, buna karşın belirli bir alternatif oluşturmaktadır. Er:YAG, Er,Cr:YSGG ve CO<sub>2</sub> lazerler ise hidroksiapatit ve suda yüksek absorpsiyonları nedeniyle endodontide sınırlı kullanılmakta, ancak smear tabakasının ve organik artıkların uzaklaştırılmasında faydalı olmaktadır (24).

## **PERİODONTOLOJİDEKİ KULLANIM ALANLARI**

Periodontolojide lazer destekli uygulamalar, kapalı ve açık küretaj işlemlerinde önemli bir tamamlayıcı yöntem olarak kullanılmaktadır.

Kapalı küretajda (5–6 mm cep derinliği) ön hazırlık ve konvansiyonel temizliğin ardından lazerlerle bakteri eliminasyonu sağlanmaktadır (4). Bu aşamada özellikle Nd:YAG lazerler pigmente dokulara seçici etkileri sayesinde %96'ya varan yüksek bakteri eradikasyonu sağlamaktadır (4) ve yumuşak dokuda minimal hasar oluşturarak hızlı iyileşme süreciyle öne çıkmaktadır. 810 nm diyet lazerler benzer şekilde pigmentli bakterilere karşı etkilidir ancak termal etkileri daha yüksek olduğundan anestezi gerektirir. 980 nm diyet lazerler de alternatif oluşturabilmekle birlikte su absorpsiyonunun fazla olması nedeniyle dikkatli kullanılmadığında termal hasara yol açabilmektedir (4).

Açık küretaj uygulamalarında ise Er:YAG lazerler ilk tercih olarak kabul edilmekte, düşük termal etkileri sayesinde kemik ve kök yüzeylerinde enfekte dokuların etkin şekilde uzaklaştırılmasına ve yeniden yapışmaya elverişli yüzeylerin oluşturulmasına olanak sağlamaktadır. Daha sınırlı endikasyonlarda CO<sub>2</sub> lazerler ve Er,Cr:YSGG lazerler de kullanılabilir, ancak su absorpsiyonunun daha düşük olması nedeniyle termal etkileri daha belirgindir (4).

## **ORTODONTİDEKİ KULLANIM ALANLARI**

Ortodontide lazer uygulamaları, hem düşük düzeyli lazer tedavisi (LLLT) hem de diyet lazer kullanımı ile önemli katkılar sağlamaktadır. LLLT; ortodontik hareketlere bağlı ağrının azaltılmasında, hızlı maksiller genişleme sonrası kemik rejenerasyonunun hızlandırılmasında ve diş hareketlerinin desteklenmesinde etkili olmaktadır (25–36). Bununla birlikte, bu yöntemin başarısı büyük ölçüde aktivasyon seansları arasındaki uygulama sıklığına bağlı olduğundan, günlük klinik kullanımda sınırlı bir yaygınlığa sahiptir. Diyet lazerler ise ortodonti pratiğinde özellikle gingival hiperplazi tedavisinde, diş sürmesinin değişime uğradığı olgularda estetik yumuşak doku şekillendirmede ve sürmemiş dişlerin açığa çıkarılmasında tercih edilmektedir. Üstelik bu işlemlerin çoğu, yalnızca topikal anestezi ile ortodontistler tarafından güvenle gerçekleştirilebilmektedir (37).

## **AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİNDEKİ KULLANIM ALANLARI**

Oral cerrahide geleneksel frezler ve el aletleri hastalar açısından en rahatsız edici unsurlardan biri olmaktadır. Bu nedenle lazer osteotomi, daha konforlu bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (38–40).

Kemik ve dental sert dokuların temel bileşenleri su ve hidroksiapatit gibi inorganik yapılar ile kolajen gibi organik yapılardan oluşmaktadır. CO<sub>2</sub> ve Er:YAG lazerler, su tarafından yüksek oranda absorbe edilmekte, ayrıca Er:YAG lazer hidroksiapatit tarafından da etkin şekilde tutulmaktadır. Özellikle 9.6 µm dalga boyuna sahip süper-puls CO<sub>2</sub> lazer, su, hidroksiapatit ve kollajen üzerinde güçlü absorpsiyon özellikleri göstermekte ve maksillofasiyal cerrahide giderek daha önemli bir rol üstlenmektedir.

Literatürde, kemikte kritik sıcaklık değerinin 44–47 °C aralığında olduğu ve bu sınırların aşılmasının osteonekroza yol açabileceği bildirilmektedir (38).

Yapılan çalışmalarda, bu lazerin insan kemiği üzerinde uygulandığında sıcaklık artışının ortalama 1.88 °C ile güvenli sınırların oldukça altında kaldığı ve geleneksel freze kıyasla daha az termal hasar oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca histolojik değerlendirmelerde doku yanığı gözlenmemiş, yalnızca kesim yüzeyine komşu ince bir bazofilik zon rapor edilmiştir. Bu bulgular, 9.6 µm CO<sub>2</sub> lazerin klinik kullanımında dokuya zarar vermeden osteotomi gerçekleştirebilen güvenli ve etkili bir kesici araç olduğunu ortaya koymaktadır (40).

Oral lökoplaki ve oral liken planus gibi premalign lezyonların malign transformasyon oranı literatürde %28'e kadar bildirilmektedir (41). Bu nedenle, baş-boyun kanserlerinin prognozunda anlamlı bir değişiklik olmaması da göz önünde bulundurularak, bu lezyonların erken dönemde tedavi edilmesi gerekmektedir. Premalign lezyonların cerrahi tedavisinde geleneksel yöntemler hâlâ yaygın olarak uygulanmakla birlikte, CO<sub>2</sub> lazer uzun süredir alternatif bir teknik olarak kullanılmaktadır. CO<sub>2</sub> lazerin termal enerjisi epitelin yüzeyel tabakalarında karbonizasyona yol açmakta ve bu durum epitelizasyon süresini yaklaşık iki hafta geciktirmektedir (41). Ancak, bu yöntemin nüks oranlarının %20'nin altında olması önemli bir avantaj sağlamaktadır (42).

Yeni yaklaşımlar arasında, süper-puls modunun veya tarayıcı sistemlerin kullanılması ile termal etkinin azaltılması hedeflenmektedir. Bununla birlikte, doku tahribatının azalması bazı durumlarda displazik hücrelerin yetersiz eliminasyonuna ve buna bağlı olarak nüks oranlarında artışa neden olabilmektedir (43).

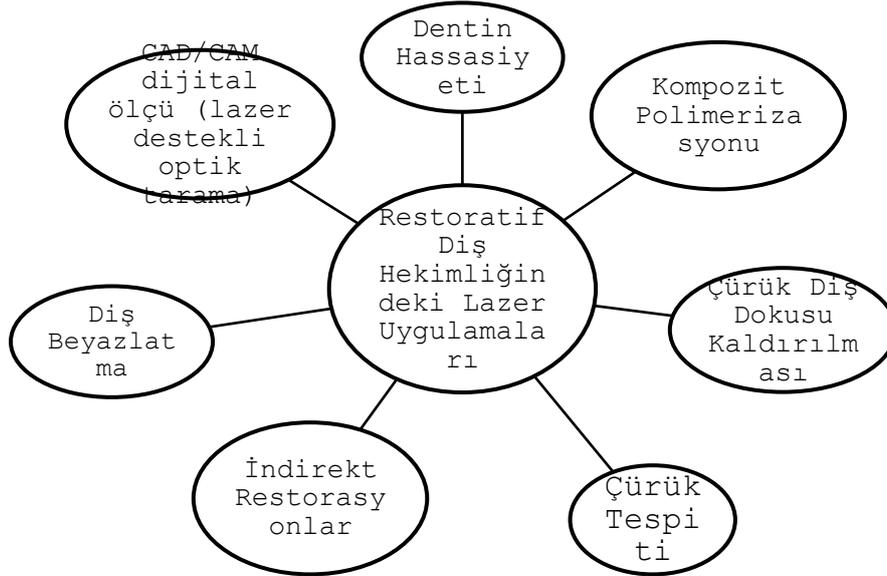
Son dönem araştırmalarda, premalign lezyonların tedavisinde Nd:YAG (1064 nm) ve diyet (810 nm) lazerlerin düşük nüks oranları ile umut vaat ettiği, ancak bu dalga boylarının su tarafından düşük oranda absorbe edilmesi nedeniyle sinir hasarı gibi komplikasyonlara yol açabileceği belirtilmektedir (41).

Günümüzde kardiyolojik nedenlerle antikoagülan tedavi gören yaşlı hasta sayısının artması, cerrahi işlemlerde etkin hemostaz yöntemlerinin önemini artırmaktadır. Son yıllarda lazer hemostazı, geleneksel yöntemlere alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sürekli dalga Nd:YAG lazer ışınının (λ=1064 nm), yumuşak dokuda 4 mm'den fazla penetrasyon sağlaması nedeniyle hemostazda etkili olduğu gösterilmiştir (44).

## RESTORATİF DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI

Restoratif diş hekimliğinde lazerlerin çeşitli kullanım alanları vardır. Tablo 2'de lazerlerin restoratif diş hekimliğindeki kullanım alanları gösterilmektedir.

**Tablo 2.** Restoratif Diş Hekimliğinde Lazerlerin Kullanım Alanları (45).



Diş çürüğünün tanısı geleneksel olarak ayrıntılı klinik muayene, sond kullanımı ve radyografik incelemelerle yapılmaktadır. Ancak, bu yöntemler her zaman kesin sonuç vermemekte; karmaşık diş morfolojisi, tükürük, bakteri plağı ve besin artıkları gibi faktörler nedeniyle bazı çürük lezyonları gözden

kaçabilmektedir (46). Bu sınırlılıkları aşmak amacıyla DIAGNOdent DIAGNOcam ve Biolae gibi lazer tabanlı cihazlar geliştirilmiştir.

Özellikle DIAGNOdent, günümüzde en yaygın kullanılan lazer-floresans temelli çürük teşhis cihazıdır. Cihaz, yaklaşık 688 nm dalga boyunda kırmızı lazer kullanarak sağlıklı mine ve dentin dokuları ile çürük dokular arasındaki floresans farklılıklarını saptamaktadır. Yapılan çalışmalar, DIAGNOdent'in çürük tanısında tekrarlanabilir ve güvenilir sonuçlar verdiğini göstermiştir (47). Bu nedenle, özellikle konvansiyonel radyografiyle birlikte tamamlayıcı bir tanı yöntemi olarak önerilmektedir (47).

Düşük düzeyli lazerler, çürük diş yüzeyi seviyesinde analjezik etki sağlamak amacıyla kullanılabilen, bu sayede kavitelelerin klasik yöntemlerle hazırlanmasında lokal anestezi gereksinimini ortadan kaldırmaktadır (48).

Diş dokusunun asitle pürüzlendirilmesini, pürüzlendirilmiş yüzey ile rezin kompozit restorasyonların mikromekanik bağlanması izlemektedir (49). Adeziv rezin kompozitler, beyaz renkleri ve üstün estetik özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kendiliğinden sertleşen rezin kompozitler, zayıf estetik ve uzun çalışma süresi gibi dezavantajları nedeniyle neredeyse tamamen terk edilmiş ve yerlerini modern ışıkla sertleşen kompozit materyallere bırakmıştır. Resin-kompozit sistemine lazerle aktive edilen hızlandırıcı (kamforokinon) eklenmiştir (50).

Dentin hassasiyeti, bireyin sıcak veya soğuk uyarılara karşı aşırı duyarlılık göstermesiyle karakterize edilen bir durumdur. Bu hassasiyet genellikle çürük, gingival çekilme (kök yüzeylerinin açığa çıkması), diş aşınmaları ve mikroskobik çatlaklar gibi çeşitli durumların sonucunda ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak oldukça sık karşılaşılan bu problemde, dentin hassasiyetini azaltmak amacıyla dental sert dokulara lazer uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla CO<sub>2</sub>, Er:YAG, GaAlAs, Nd:YAG ve He-Ne lazerleri kullanılmaktadır (51).

Kahve, çay, şarap, ağız gargaraları, nikotin ve metal tuzları gibi birçok madde diş minesinde dışsal lekelenmelere yol açmaktadır (52). Geleneksel olarak bu lekelerin uzaklaştırılmasında mikro veya makro aşındırma yöntemleri ile hidrojen peroksit esaslı beyazlatma işlemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (53). Ancak bu maddelerin uzun süreli birikimi, dışsal lekelerin diş minesinin dış tabakasına doğru "içselleşmesine" neden olabilmekte ve bu durum beyazlatma tedavilerinde zorluk yaratabilmektedir (52,54). Lazer uygulamasıyla açığa çıkan ısı enerjisi, lekelerin daha kolay bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Diş beyazlatma uygulamalarında Argon, KTP, diyot ve CO<sub>2</sub> lazerleri (515, 532, 810-980 ve 10.600 nm dalga boyları) kullanılmaktadır (55).

## **DIŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN LAZERLERİN AVANTAJLARI**

Diş hekimliğinde kullanılan lazerlerin avantajları şunlardır:

- Konvansiyonel yöntemlere göre daha az ağrı ve rahatsızlığa sebep olmaktadır (56).
- Lazerlerin koagülasyon etkisi sayesinde operasyon anında ve sonrasında daha az kanama görülmektedir (56).
- Lazerin antimikrobiyal özellikleri sayesinde operasyon bölgesi sterilize edilmektedir ve böylece sekonder enfeksiyon riski azalmaktadır (56).
- Bazı işlemlerde lokal anestezi gereksinimini ortadan kaldırmaktadır (57).
- Derin çürüklerde mikroretantif yüzey oluşturarak temiz ve dezenfekte bir alan oluşturmaktadır (57).
- Çevre dokulara minimal zarar vermektedir. Böylece postoperatif şişlik daha az görülmektedir (58).
- Dokuları uzaklaştırmada geleneksel yöntemlere göre daha yüksek hassasiyet sunmaktadır (59).
- Hastalarda postoperatif dönemde daha kısa iyileşme süresi sağlamaktadır (60).
- Gingivektomi, frenektomi gibi operasyonlarda sütür ihtiyacını azaltıp hasta konforunu arttırmaktadır (61).
- Beyazlatıcı ajanların aktivasyonunu hızlandırarak etkinliklerini arttırmaktadır (62).

## **DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN LAZERLERİN DEZAVANTAJLARI**

Diş hekimliğinde kullanılan lazerlerin dezavantajları şunlardır:

- Lazer, derin çürük uzaklaştırılmasında her zaman yeterli olmamaktadır (57).
- Yanlış kullanım çevre dokularda ısıya bağlı hasar oluşturabilmektedir (59).
- Her dental işlem için uygun değildir, bazı prosedürlerde geleneksel yöntemler hâlâ gerekli olmaktadır (57,63).
- Lazer cihazlarının ilk kurulum maliyeti yüksektir, bu nedenle küçük kliniklerde erişilebilirliği düşüktür (63).
- Hekimlerin lazer kullanımına dair ileri düzey eğitim alması gerekmektedir, eğitim eksikliği kullanımını sınırlayabilmektedir (64).
- Bazı vakalarda lazer işlemleri, geleneksel yöntemlere kıyasla daha uzun sürebilmektedir (65).

## **ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİNDE LAZERLERİN KULLANIMI**

Erken dönem uygulamalarda daha çok yumuşak doku işlemleri için tercih edilen lazerler günümüzde yeni nesil lazerlerin su molekülleri üzerindeki özel etkileri sayesinde sert doku işlemleri için de uygun hale gelmiştir. Lazerler günümüz teknolojisindeki gelişmelerle beraber çürüklerin önlenmesi, teşhisi ve tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır (6).

Çocuk diş hekimliğinde lazer kullanımının amacı, çocukların ilk diş hekimi deneyimlerini olumlu hâle getirerek ilerleyen dönemlerde sağlıklı ağız hijyeni alışkanlıkları kazanmalarını sağlamaktır (9). Bu noktada lazerlerin, daha az ağrılı ve minimal invaziv bir tedavi seçeneği sunması hem önleyici hem de tedavi edici açıdan önemli bir avantajdır. Lazerler; çocuklarda oral ve dental durumların tanısında, sert ve yumuşak doku tedavilerinde ve hızlı ilerleyen oral-dental hastalıkların önlenmesinde başarılı bir şekilde kullanılabilir (7).

Tüm bunlar göz önüne alındığında çocukların ağız diş sağlığının sağlanması ve dental deneyiminin iyileştirilmesi açısından lazerlerin çocuk diş hekimliğinde kullanımı gün geçtikçe daha önemli hale gelmektedir. Bu nedenle çocuk diş hekimleri klasik diş hekimliği prensiplerinin yanı sıra modern teknolojileri de öğrenmek ve uygulamak durumundadır (8).

## **ÇOCUKLARDA LAZER KULLANIMININ AVANTAJLARI**

Çocuklarda lazer kullanımının avantajları şunlardır:

- Lazerler hastalıklı dokularla seçici ve hassas şekilde etkileşime girebilmektedir. Bu sayede sadece hastalıklı alanlara müdahale edilebilmekte, sağlıklı dokular korunabilmektedir (66).
- Elektrokoter gibi geleneksel yöntemlere kıyasla dokuda daha az termal hasara yol açmaktadır (67).
- Yumuşak doku işlemleri sırasında kanama kontrolü (hemostaz) sağlayabilmekte böylece çoğu durumda dikiş gereksinimini ortadan kaldırabilmektedir (66,68).
- Hemostazın etkin biçimde sağlanması iyileşme sürecini hızlandırmakta operasyon sonrası rahatsızlıkları azaltmakta ve ağrı kesici kullanımını en aza indirmektedir (67,69–74).
- Lazerle gerçekleştirilen birçok yumuşak doku işleminde anesteziye çok az ihtiyaç duyulmakta ya da anestezi gereksinimi tamamen ortadan kalkmaktadır (67–73,75).
- Lazerlerin gösterdikleri antibakteriyel özellik sayesinde işlem sonrası enfeksiyon riski düşmekte ve antibiyotik kullanım ihtiyacı azalmaktadır (68,73,74).
- Mukozal hastalıklarda ilaç kullanımına gerek olmadan semptomları azaltabilmektedir (37,68,74).
- Lazerle yapılan işlemler tedavi ve hastanın koltuk süresini kısaltmakta bu sayede tedavi süreci çocuklar için daha konforlu hale gelmektedir (68,74).
- Geleneksel döner aletlerin ses ve titreşimi çocuk hastalarda genellikle ağrı, kaygı ve rahatsızlığa neden olmaktadır (73,76–78). Lazerlerle temassız olarak çalışılabilmesi titreşim etkisini ortadan kaldırmakta ve daha konforlu bir tedavi deneyimi sunmaktadır (73,76,78).
- Yapılan çalışmalar Nd:YAG ve erbiyum lazerlerin sert dokular üzerinde analjezik (ağrı kesici) etki yarattığını göstermektedir. Bu durum lokal ya da topikal anestezi gereksinimi olmadan

işlem yapılmasına imkân tanımaktadır (73,76,79–81). Çocukların tolere etmekte zorlandıkları anestezi uygulama aşamasının atlanması kooperasyonu arttırmaktadır.

### **ÇOCUKLARDA LAZER KULLANIMININ DEZAVANTAJLARI**

Çocuklarda lazer kullanımının dezavantajları şunlardır:

- Yumuşak ve sert doku işlemleri için farklı dalga boylarının gerekli olması, uygulayıcının birden fazla lazer cihazına ihtiyaç duymasına neden olabilmektedir (66).
- Lazer kullanımı, çeşitli klinik uygulamalar ve lazer türleri için ek eğitim ve bilgi birikimi gerektirmektedir (66,74,76,79).
- Ekipman maliyeti, teknolojinin uygulanması ve gerekli eğitimlerin alınması gibi nedenlerle, başlangıç yatırımı oldukça yüksek olabilmektedir (66,74).
- Lazerle yapılacak olan işlemlerde klinik tekniğin düzenlenmesi ve yüksek devirli döner aletlerle ek hazırlık yapılması gerekebilmektedir (66,76).

### **ÇOCUK DIŞ HEKİMLİĞİNDE LAZERLERİN UYGULAMA ALANLARI**

#### **SERT DOKU UYGULAMALARI**

#### **ÇÜRÜKLERİN TEŞHİSİ**

Lazer teknolojisi, özellikle çocuk diş hekimliğinde çürüklerin erken tanısı için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla 655 nm dalga boyunda lazer floresansı hem süt hem de daimi dişlerde çürük teşhisi için önerilmiştir. Yapılan bilimsel çalışmalar incelendiğinde lazer teknolojisinin çocuk diş hekimliği alanında en kapsamlı biçimde araştırıldığı uygulamanın çürük teşhisi olduğu görülmektedir. Nitekim PubMed veritabanında “Laser Pediatric Dentistry” başlığı altında taranan çalışmaların 40’tan fazlası, lazer cihazlarının çürük teşhisindeki etkinliğini konu almaktadır (76).

#### **ÇÜRÜK UZAKLAŞTIRMA VE KAVİTE PREPARASYONU**

Erbiyum ailesine ait lazerler, tüm sınıf çürüklerin tedavisinde kullanılabilir. Ancak dişte yüksek florür içeriği mevcutsa, düşük su içeriği nedeniyle doku kaldırılması yavaş ilerleyebilir. Lazer ucunun kesim yüzeyine dik açıyla tutulması, kesim verimliliğini arttırmaktadır (82).

Mine uzaklaştırıldıktan sonra, dentin ve çürük dokusu daha yüksek su içeriğine sahip olduğu için enerji ayarları düşürülmelidir. Böylece bu dokular daha kolay kesilebilmekte ve işlem daha konservatif, verimli ve konforlu şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Erbiyum lazerler, hedef dokudaki bakteri popülasyonunu azaltabilmekte ve sıklıkla analjezik bir etki oluşturabilmektedir (82,83). Gerekli durumlarda, derin çürüklerin uzaklaştırılması için düşük devirli el aletleri lokal anesteziye gerek kalmadan kullanılabilir (84).

Lazer çoğu zaman geleneksel çürük temizliği ihtiyacını ortadan kaldırırsa da gerektiğinde konvansiyonel ve lazer preparasyon yöntemlerinin birlikte uygulanmasında herhangi bir sakınca bulunmamaktadır (76).

#### **DIŞ YÜZEY DİRENCİNİN ARTTIRILMASI**

Diş yüzeyinin karyojenik etkenlerin penetrasyonuna karşı direnci, çürük oluşumunun önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Erbiyum ve CO<sub>2</sub> lazerleri, yeni sürmüş daimi dişlerin özellikle çocuk ve adolesanlarda asit erozyonuna karşı direncini arttırmada başarılı bir şekilde kullanılabilir. Çalışmalar; 9600, 9300 ve 10 600 nm dalga boylarında CO<sub>2</sub> lazerin, 2780 ve 2940 nm dalga boylarında erbiyum lazerin ve argon lazerin mine yüzeyinde çürüğe karşı direnç kazandırabildiğini göstermektedir (85,86). Ayrıca, lazer uygulaması ile florür tedavisinin birlikte uygulanmasının diş direncini daha da artırdığı ortaya konmuştur. Örneğin, argon lazerin asidüle fosfat florid (APF) ile kullanılması, yalnızca lazer uygulanmasına kıyasla çürük derinliğinde %50 oranında azalma sağlamaktadır (86,87).

#### **FİSSÜR ÖRTÜCÜ UYGULAMASI**

Fissür örtücüler 1955 yılından beri kullanılmakta olmasına rağmen, uygulamaları hala yeterince yaygın değildir (88). Daimi molar dişlerin yaklaşık %70’inde, sürmelerini takip eden ilk 3 yıl içinde oklüzal yüzey çürüğü gelişmektedir (89).

Lazerler, hekimin mine oluklarını temizlemesine, sterilize etmesine ve net bir şekilde görmesine imkân tanımaktadır. Ayrıca çalışmalar, erbiyum lazerle pürüzlendirilmiş mine yüzeyinin, asitle pürüzlendirilmiş mineyle benzer özellikler gösterdiğini ortaya koymuştur (90–92).

### **YUMUŞAK DOKU UYGULAMALARI FRENULUM TEDAVİSİ**

Frenulum; dudak, dil ve yanak gibi ağız içi yapıların hareketlerini kısıtlayabilecek şekilde yumuşak dokuların anormal bağlantılarıyla karakterize bir oluşumdur. Lingual frenulumun kısa ya da sıkı olması ankiloglossiye yol açarak emme, yutkunma, konuşma ve oral hijyen fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilirken; maksiller frenulumun anormal yerleşimi ise santral kesiciler arasında diastemaya, emzirme güçlüklerine veya oral travmaların iyileşmesinde sorunlara sebep olabilmektedir (93–95).

Frenulum anomalileri, çocukluk çağında en sık karşılaşılan ve zaman zaman yanlış tanı konulan konjenital anomalilerden biri olarak önem taşımaktadır (95).

Tedavi, hastanın yaşına, klinik bulgularına ve fonksiyonel kısıtlılık derecesine göre planlanmaktadır. Lazerler, minimal invaziv özellikleri sayesinde bebeklerden erişkinlere kadar geniş bir yaş aralığında frenulum revizyonu için güvenli ve etkili bir seçenek olarak kullanılabilir. Literatür, lazer tedavisinin cerrahi sonrası ağrı ve kanamayı azalttığını, iyileşme sürecini hızlandırdığını ve çocuklarda iş birliğini kolaylaştırdığını bildirmektedir (94,95).

### **ORTODONTİK TEDAVİ İÇİN DİŞLERİN AÇIĞA ÇIKARILMASI**

Farklı dalga boylarındaki lazerler daimi dişleri ortodontik yönlendirme amacıyla ortaya çıkarmak için yumuşak dokuyu uzaklaştırabilmektedir. Yalnızca erbiyum lazerler hem yumuşak dokuyu hem de kemiği uzaklaştırabilmektedir (96).

Sadece yumuşak doku müdahalesi gereken durumlarda lokal anesteziye gerek kalmamaktadır. Bunun yerine EMLA gibi topikal bir anestezi uygulanmaktadır (96).

Erbium aletleri kullanılırken, mineye zarar vermemek için her zaman dikkatli olunmalıdır; bu nedenle mine açığa çıktığında lazer ucu diş yüzeyine paralel tutulmalıdır (Şekil 8) (84). Bu işlem için Nd:YAG veya diyet lazer kullanıldığında ise mineyi aşındırma veya zarar verme riski yoktur, çünkü bu lazerlerin dalga boyu diş dokusuyla etkileşime girmemektedir (84).

### **GINGİVEKTOMİ**

Gingival dokunun, dilantin gibi ilaçlar nedeniyle hipertrofiye uğradığı durumlarda veya ortodontik aparey kullanan hastalarda kötü ağız hijyenine bağlı olarak aşırı doku büyümesi meydana geldiğinde, lazerler fazla dokuyu yeniden şekillendirme veya uzaklaştırma amacıyla kullanılabilir (97).

Çürüklerin diş eti dokusunun altına uzandığı durumlarda da lazerler kanama endişesi olmadan restorasyonun yapılabilmesi için gingival dokuyu uzaklaştırabilmektedir. Bu işlemlerin birçoğu lokal anestezi gerektirmemektedir ve postoperatif rahatsızlığı ortadan kaldırmaktadır (84).

### **LEZYONLARIN EKSİZYONU VE BİYOPSİ UYGULAMALARI**

Lazerler, yumuşak doku lezyonlarının cerrahi olarak uzaklaştırılmasında önemli avantajlar sunmaktadır. Bu işlemler çoğunlukla lokal anestezi altında yapılmakta olup, sütür ihtiyacı nadiren ortaya çıkmaktadır. Cerrahi sırasında kanamanın oldukça az olması ve postoperatif dönemde hastaların genellikle minimal rahatsızlık yaşaması ya da hiç rahatsızlık yaşamaması lazerlerin önemli avantajlarından. Pigmente ve vasküler yapıya sahip lezyonların tedavisinde argon, diyet ve Nd:YAG lazerler tercih edilirken; pigment olmayan lezyonlarda erbiyum ve CO<sub>2</sub> lazerler, dalga boylarının su absorpsiyon özelliği sayesinde daha etkili sonuçlar sağlamaktadır (84).

### **SÜRMEKTE OLAN DİŞLERDE PERİKORONAL DOKU PATOLOJİLERİNİN TEDAVİSİ**

Çocuklarda özellikle birinci daimi azı dişlerinin sürmesi sırasında, diş örtün yumuşak dokuda ağrı, şişlik veya enfeksiyon gelişmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Benzer sorunlar, ergenlik döneminde ve yetişkinlerde de diğer dişlerin sürmesiyle ortaya çıkabilmektedir.

Bu tür olgularda lazerler, temassız modda kullanılarak ilgili dokunun uzaklaştırılmasında ve dişin klinik kronunun açığa çıkarılmasında etkili bir yöntemdir . Çoğu vakada lokal anesteziye gerek duyulmadan işlem tamamlanabilmektedir (84).

### **AFTÖZ ÜLSERLER VE HERPETİK LEZYONLARIN TEDAVİSİ**

Lazerlerin en kolay uygulanabilen ve hastalar tarafından en çok memnuniyetle sonuçlanan kullanım alanlarından biri, tekli aftöz ülserlerin veya tekrarlayan aftöz stomatitis lezyonlarının tedavisidir (98,99).

Bu uygulamada düşük güç ayarları tercih edilir ve enerji, temassız modda doğrudan hedef dokuya yönlendirilir. Lezyon alanı 15–30 saniyelik periyotlarla ışınlanmaktadır, lokal anesteziye gerek duyulmamaktadır ve işlem, hasta rahatlama hissedene kadar genellikle üç-dört kez tekrarlanmaktadır. Tedavi sonunda dokuda hafif kuruluk gözlenebilir, ancak belirgin bir renk değişikliği beklenmemektedir. Uygulama sırasında herkesin koruyucu gözlük, maske ve bariyer kullanması ve ayrıca yüksek hızlı aspirasyon yapılması önemlidir, çünkü ortaya çıkan buharlaşmış doku parçacıkları enfektif özellik gösterebilmektedir. Çoğu vakada tek seanslık tedavi lezyonun uzaklaştırılması ve hastanın anında konfor hissetmesi için yeterli olmaktadır. Herpes labialis olgularında ise prodromal belirtilerin başladığı aşamada lazer uygulaması bölge üzerinde palyatif bir etki oluşturmakta ve çoğu zaman tam gelişmiş lezyonun oluşmasını engelleyebilmektedir (84).

### **SÜT DIŞLERİNDE PULPA TEDAVİSİ**

Süt dişlerinde pulpa tedavisi genellikle derin dentin çürükleri veya dental travma nedeniyle gerekmektedir. Vital dişler için indirekt pulpa örtüsü, direkt pulpa örtüsü ve pulpotomi başlıca tedavi seçenekleri iken; nekrotik pulpa veya geri dönüşümsüz pulpitis varlığında pulpektomi önerilmektedir. Tedavi seçimi; klinik öykü, ağrı varlığı ve pulpada dejenerasyon bulgularının radyografik değerlendirmesi gibi iyi bilinen kriterlere dayanmaktadır (100).

Erbiyum lazer ailesinin kullanımı, özellikle derin dentin çürüğü bulunan olgularda kavite preparasyonu açısından avantaj sağlamaktadır. Bu avantajlar:

- Gereksiz mekanik pulpa ekspozunu önlemek için selektif ve minimal doku kaldırma,
- Dentin dekontaminasyonu ve smear tabakasının uzaklaştırılması imkânı, olarak öne çıkmaktadır.

Ayrıca, çoğu vakada lokal anestezi gereksinimi olmadan tedavi yapılabilmesi çocuk hastalarda iş birliğini kolaylaştırmaktadır. Güncel tedavi yaklaşımlarında, kooperasyonu sınırlı çocuklarda çürük ilerlemesini önlemek amacıyla kullanılan geçici terapötik restorasyonlar (ITR) ile tercih edilmesi de klinik başarıyı arttırabilmektedir (101,102).

### **LAZERLE AMPUTASYON**

Amputasyon, süt dişlerinde en sık uygulanan vital pulpa tedavilerinden biridir ve inflamasyonun yalnızca koronal pulpa ile sınırlı olduğu durumlarda dişin bütünlüğünü korumayı hedeflemektedir (103,104). Süt dişi amputasyonlarında birçok materyal denenmiş olsa da formokrezol, amputasyon tedavilerindeki yaygınlığını sürdürmüştür (105). Ancak, formokrezolün toksik, mutajenik ve potansiyel karsinojenik etkilerinin gösterilmesiyle birlikte klinisyenler daha biyouyumlu alternatiflere yönelmişlerdir. Bu kapsamda glutaraldehit, kalsiyum hidroksit, ferrik sülfat, kollajen bazlı materyaller, kemik morfogenetik proteinler, elektrosürji ve lazer uygulamaları gibi ajanlar geliştirilmiştir (106).

Lazerlerin amputasyon tedavisinde kullanımı son yıllarda geleneksel yöntemlere alternatif olarak daha fazla önem kazanmaktadır. Lazerlerin başlıca avantajları arasında etkili hemostaz sağlama, sterilizasyonun kolaylaştırılması ve dental pulpa hücreleri üzerinde biyostimulan etki oluşturma özellikleri yer almaktadır. Bu özellikler işlem sırasında kanamayı azaltmakta, bakteriyel kontaminasyon riskini en aza indirmekte ve iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Ayrıca lazerler dokularla mekanik temas olmadan yumuşak dokuyu uzaklaştırabildiğinden rezidüel pulpa dokusuna travma oluşturma riski önemli ölçüde azalmaktadır. Bu nedenlerle lazer destekli amputasyon klinisyenler arasında giderek artan bir ilgi görmektedir (106).

Lazerlerin pulpa üzerindeki etkileri ilk kez yakut lazer (ruby laser) ile tanımlanmış olup daha sonra CO<sub>2</sub>, Nd:YAG, argon, diyot ve Er:YAG lazerlerin amputasyon prosedürlerinde kullanımına ilişkin çeşitli araştırmalar yapılmıştır (107–114). Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda farklı enerji düzeylerindeki lazerlerin pulpa dokusu üzerindeki histopatolojik etkileri incelenmiştir. Shoji ve ark. (107), köpeklerde koronal pulpa üzerine farklı güçlerde (3–60 W) CO<sub>2</sub> lazer uygulamış ve kök pulpasında belirgin bir hasar gözlemlenmemiştir. Jukic ve ark. (111), köpek molar ve premolarlarında CO<sub>2</sub> ve Nd:YAG lazerlerin amputasyon sonrası dentin köprüsü oluşturmadığını bildirmiştir. Kimura ve ark. (109) ise sıçan modellerinde Er:YAG lazerin histopatolojik etkilerini değerlendirmiş ve yüksek enerji seviyelerinin kalan pulpa ve periodontal dokularda daha fazla hasara yol açtığını göstermiştir. İnsan çalışmaları da benzer biçimde olumlu sonuçlar ortaya koymaktadır. Elliott ve ark. (112), süt dişlerinde CO<sub>2</sub> lazer ve formokrezol amputasyonlarını klinik, radyografik ve histolojik olarak karşılaştırmış ve CO<sub>2</sub> lazerin formokrezole benzer başarı oranları sağladığını raporlamıştır. Huth ve ark. (113), Er:YAG lazer, kalsiyum hidroksit ve ferrik sülfat uygulamalarını değerlendirmiş ve yalnızca kalsiyum hidroksitin formokrezolden anlamlı derecede düşük başarı gösterdiğini belirtmiştir. Saltzman ve ark. (108), MTA ile kombine diyot lazer amputasyonunun formokrezol ile karşılaştırıldığında benzer klinik ve radyografik başarı oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca Liu (115), insan süt dişlerinde yaptığı çalışmada, Nd:YAG lazer amputasyonunun formokrezolden anlamlı derecede daha yüksek başarı oranı sağladığını ortaya koymuştur.

#### **ÇOCUK HASTALARDA LAZERLE AMPUTASYON UYGULAMALARI**

Geleneksel amputasyon tekniğinde koronal pulpa, düşük devirli bir rond frez veya keskin bir ekskavatör ile kaldırılmakta hemostaz sağlandıktan sonra kanal ağızlarına uygun lazer enerjisi uygulanarak pulpa dokusunda koagülasyon oluşturulmaktadır. Düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT) uygulandığında ise koagülasyon olmadan iyileşme stimülasyonu hedeflenmektedir (116–118).

Çalışmalar lazerlerin histolojik iyileşmeyi hızlandırdığını, hemostatik, antimikrobiyal ve hücre uyarıcı özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (116,119). Lazer ışınlarının rezidüel pulpa dokusuyla mekanik temasının olmaması nedeniyle dokulara travma verilmemekte, ayrıca pulpa sıcaklığında yalnızca minimal bir artış meydana gelmektedir (113,116). Bu özelliklerden dolayı Ghajari ve ark., Fernandes ve ark., Saltzman ve ark. gibi çeşitli araştırmacılar lazer uygulamalarının konvansiyonel amputasyon tekniklerine göre önemli avantajlar sunduğunu belirtmektedir (108,118,120).

Uloopi ve ark. (121), 40 tane süt molarlarda diyot lazerle uygulanan düşük düzey lazer tedavisini (810 nm, 2 J/cm<sup>2</sup>) MTA ile karşılaştırmış ve 3–12 aylık takiplerde iki yöntem arasında klinik ve radyografik olarak anlamlı fark saptamamıştır.

Fernandes ve ark. (118), 60 tane süt molar üzerinde düşük düzeyli lazer tedavisi (660 nm LLLT), kalsiyum hidroksit, dilüe formokrezol ve LLLT+CH uygulamalarını karşılaştırmış ve 18 aya kadar klinik başarı oranlarının tüm gruplarda %100 olduğunu, radyografik başarıda ise formokrezolün daha yüksek başarı gösterdiğini bildirmiştir.

Marques ve ark. (122), düşük düzey lazer tedavisi (LLLT) grubunda pulpal inflamasyonun en düşük düzeyde olduğunu formokrezol grubunda ise internal rezorpsiyonun en yüksek oranda görüldüğünü ortaya koymuştur.

Odabaş ve ark. (123), Nd:YAG lazer ile formokrezolü karşılaştırdığı çalışmada klinik ve radyografik olarak anlamlı fark saptanmamış ancak histopatolojik olarak lazer grubunda daha az inflamasyona rastlanmıştır.

Liu ve ark. (2003, 2006), Nd:YAG lazerin 48–66 aylık takiplerde %94–97 düzeyinde klinik başarı sağladığını ve formokrezolden daha yüksek başarı gösterdiğini bildirmiştir.

Niranjani ve ark.(124), MTA, diyot lazer ve biodentine uygulanan amputasyonlar arasında 3–6 aylık takiplerde anlamlı fark olmadığını bildirmiştir.

Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki lazer, süt dişlerinde yapılan vital pulpa tedavilerine yardımcı bir alternatif olarak değerlendirilebilse de lazer destekli amputasyon üzerine yapılan yüksek kaliteli klinik çalışmaların sayısının sınırlı olması, lazer uygulamalarında kullanılan yöntemlerin farklılık göstermesi ve takip sürelerinin değişkenliği nedeniyle kesin bir görüş birliğine varmak zor görünmektedir. Daha güçlü bir sonuca ulaşılabilmesi için, aynı yöntem ve standart protokollerle yürütülen daha fazla randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (125).

## LAZER AMPUTASYONUN İŞLEM BASAMAKLARI

Diyot lazer ile yapılan amputasyon prosedürünün literatürde bildirilen işlem basamakları şu şekildedir (126) :

- İlgili dişe 2 lidokain + 1:100.000 epinefrin ile anestezi yapıldıktan sonra diş rubber dam ile izole edilir.
- Yüksek hızlı bir aeratör ve anguldurva ile mine ve dentin dokusundaki çürükler temizlenir. Pulpa odasının tavanı, bir fissür elmas frez yardımı ile açılıp kaldırılır. Bu şekilde amputasyon kavitesi hazırlanmış olur.
- Kök pulpasından gelen kanama, steril ve serum fizyolojik ile nemlendirilmiş pamuk pelet ile yaklaşık 5 dakika hafif basınç uygulanarak kontrol edilir.
- Hemostaz sağlandıktan sonra kanal girişlerinde tam hemostaz sağlanması amacıyla 980 nm diyot lazer uygulanır.
- Lazer uygulaması sırasında ışın, direkt pulpa yüzeyine veya kanal ağzına yönlendirilir ve koagülasyon tamamlanana kadar kısa aralıklarla uygulanmaya devam edilir. İşlem, karbonizasyon oluşturmadan, termal hasar sınırları aşılmadan yapılmalıdır.
- Lazerle yeterli koagülasyon sağlandıktan sonra kanal ağızlarındaki pulpa dokusu üzerine ve kavite tabanına biyouyumlu bir materyal (genellikle MTA, ZOE veya IRM) yerleştirilir.
- Kaide materyalinin üzerine geleneksel cam iyonomer siman (CİS), rezin modifiyeli CİS (RMCİS) ya da akıcı kompozit rezin yerleştirilir ve ardından dişin kalıcı restorasyonu yapılır. Amputasyon sonrası final restorasyon, dişin uzun dönem başarısı için kritik olduğundan genellikle paslanmaz çelik kron ile tamamlanır.
- Hastalar düzenli aralıklarla (1, 3, 6, 12 ve 24 ay) klinik ve radyografik kontrole çağrılır. Başarı kriterleri: asemptomatik pulpa, fistül/sinüs yokluğu, patolojik rezorpsiyon olmaması ve furkal/periapikal radyölüseni görülmemesi şeklinde belirlenmiştir.

## SONUÇ

Günümüzde lazer teknolojisi, diş hekimliğinin pek çok alanında olduğu gibi çocuk diş hekimliğinde de giderek artan bir klinik önem kazanmaktadır. Dalga boylarına bağlı olarak dokularla farklı etkileşimlere girebilen lazer sistemleri sert ve yumuşak dokularda yüksek hassasiyetle çalışabilme, minimal invaziv olma, etkili hemostaz, antimikrobiyal etki ve çoğu zaman anestezi gereksinimini azaltma gibi avantajlarıyla çocuk diş hekimliği uygulamalarını hem hasta hem de hekim açısından daha konforlu hâle getirmektedir.

Çocuk hastalarda dental tedavilerin oluşturduğu kaygı, ağrı algısı ve davranış yönetimi zorlukları göz önüne alındığında, lazerlerin sağladığı temasız çalışma imkânı, düşük titreşim ve minimal kanama gibi özellikler tedavi kabulünü artırmakta ve çocukların diş hekimi deneyimlerini iyileştirmektedir. Sert doku uygulamalarında erbiyum lazerlerle selektif çürük uzaklaştırılması, fissür örtücü öncesi yüzey hazırlığı ve çürük direncinin artırılması mümkün olurken yumuşak doku uygulamalarında frenektomi, gingivektomi, perikoronit yönetimi, aftöz ve herpetik lezyonların palyatif tedavisi gibi pek çok işlem güvenle gerçekleştirilebilmektedir.

Vital pulpa tedavilerinde ise lazerlerin kavite dezenfeksiyonu, smear tabakasının uzaklaştırılması ve gereksiz doku kaybını önleyerek daha koruyucu bir yaklaşım sunması pulpanın korunmasını temel alan modern çocuk diş hekimliği anlayışı ile uyumludur. Özellikle lazerle amputasyonun kontrollü hemostaz sağlanması, işlem süresinin kısalması ve radiküler pulpanın vitalitesinin desteklenmesi bakımından umut verici sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir.

Tüm bu bulgular ışığında lazer teknolojisi, çocuk diş hekimliğinde tek başına her durumda geleneksel yöntemlerin yerini alabilecek bir tedavi modeli olmasa da doğru endikasyonlarda kullanıldığında tedavi başarısını ve hasta memnuniyetini belirgin şekilde artıran güçlü bir tamamlayıcı yöntemdir. Gelecekte lazer cihazlarının daha erişilebilir hâle gelmesi, klinisyenlerin eğitim düzeyinin artması ve teknolojinin gelişmesiyle birlikte lazerlerin çocuk hastalarda daha yaygın ve standart bir uygulama alanı bulacağı öngörülmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Boulioni FE, Arhakis A. Pulp dressing agents used in primary teeth: a review of the literature. *Eur J Dent Oral Health*. 2022;3(1):5-14. doi:10.24018/ejdent.2022.3.1.138.
2. Milnes AR. Is formocresol obsolete? A fresh look at the evidence concerning safety issues. *Pediatr Dent*. 2008;30(3):237-46.
3. Coluzzi DJ, Parker SPA. Introduction to lasers in dentistry. In: Coluzzi DJ, Parker SPA, editors. *Lasers in dentistry: current concepts*. 2nd ed. Cham: Springer; 2023. p.1-9.
4. Gutknecht N. State of the art in lasers for dentistry. *J Laser Health Acad*. 2008;(2).
5. Wadhvani R. *Lasers in dentistry: an introduction to new technology*. 2021.
6. Boj JR. The future of laser pediatric dentistry. *J Oral Laser Appl*. 2005;5(3).
7. Campbell F. McDonald and Avery's dentistry for the child and adolescent, 9th edition. *Br Dent J*. 2011;210(4):191. doi:10.1038/sj.bdj.2011.135.
8. Rai S, Kaur M, Bhatnagar P. Laser: a powerful tool for treatment of pyogenic granuloma. *J Cutan Aesthet Surg*. 2011;4(2):144-7. doi:10.4103/0974-2077.85044.
9. Widmer R. Implications of child development on the practice of oral care. *Compend Contin Educ Dent*. 2002;23(3 Suppl 2):4-9.
10. Parker S. Introduction, history of lasers and laser light production. *Br Dent J*. 2007;202(1):21-31. doi:10.1038/bdj.2006.113.
11. Maiman TH. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature*. 1960;187(4736):493-4. doi:10.1038/187493a0.
12. Smith R. Lasers. *Salem Press Encyclopedia of Science*. 2025.
13. Einstein A, Barnes FA. On the quantum theory of radiation. *Laser Theory*. 1972;18:5.
14. Ladenburg R. Research on the anomalous dispersion of gases. *Phys Z*. 1928;48:15-25.
15. Hecht J. Short history of laser development. *Opt Eng*. 2010;49(9):091002. doi:10.1117/1.3483597.
16. Fabrikant VA. Emission mechanism of a gas discharge. 1940.
17. Lindley D. Invention of the maser and laser. *Phys Rev Focus*. 2005;15. doi:10.1103/PHYSREVFOCUS.15.4.
18. Gordon JP, Zeiger HJ, Townes CH. Molecular microwave oscillator and new hyperfine structure in the microwave spectrum of NH<sub>3</sub>. *Phys Rev*. 1954;95(1):282.
19. Sulewski JG. Historical survey of laser dentistry. *Dent Clin North Am*. 2000;44(4):717-52.
20. Coluzzi DJ. An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dent Clin North Am*. 2000;44(4):753-65.
21. Gutknecht N. *Lasertherapie in der zahnärztlichen Praxis*. Berlin: Quintessenz; 1999.
22. Turhani D, Scheriau M, Kapral D, Benesch T, Jonke E, Bantleon HP. Pain relief by single low-level laser irradiation in orthodontic patients undergoing fixed appliance therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;130(3):371-7. doi:10.1016/j.ajodo.2005.04.036.
23. He WL, Li CJ, Liu ZP, Sun JF, Hu ZA, Yin X, et al. Efficacy of low-level laser therapy in the management of orthodontic pain: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2013;28(6):1581-9. doi:10.1007/s10103-012-1196-y.
24. Cepera F, Torres FC, Scanavini MA, Paranhos LR, Capelozza Filho L, Cardoso MA, et al. Effect of a low-level laser on bone regeneration after rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2012;141(4):444-50. doi:10.1016/j.ajodo.2011.10.023.
25. Shimizu N, Yamaguchi M, Goseki T, Shibata Y, Takiguchi H, Iwasawa T, et al. Inhibition of prostaglandin E<sub>2</sub> and interleukin-1 $\beta$  production by low-power laser irradiation in stretched human periodontal ligament cells. *J Dent Res*. 1995;74(7):1382-8. doi:10.1177/00220345950740071001.
26. Najeed S, Khurshid Z, Zafar MS, Ajlal S. Applications of light amplification by stimulated emission of radiation (lasers) for restorative dentistry. *Med Princ Pract*. 2016;25(3):201-11. doi:10.1159/000443144.
27. Lussi A, Imwinkelried S, Pitts N, Longbottom C, Reich E. Performance and reproducibility of a laser fluorescence system for detection of occlusal caries in vitro. *Caries Res*. 1999;33(4):261-6. doi:10.1159/000016527.
28. Convissar RA. *Principles and practice of laser dentistry*. 1st ed. St Louis: Elsevier; 2015.

29. Kimura Y, Wilder-Smith P, Yonaga K, Matsumoto K. Treatment of dentine hypersensitivity by lasers: a review. *J Clin Periodontol.* 2000;27(10):715-21. doi:10.1034/j.1600-051x.2000.027010715.x.
30. Asnaashari M, Zadsirjan S. Application of laser in oral surgery. *J Lasers Med Sci.* 2014;5(3):97-107.
31. Parker S. Laser-tissue interaction. *Br Dent J.* 2007;202(2):73-81. doi:10.1038/bdj.2007.24.
32. Romanos G, Nentwig GH. Diode laser (980 nm) in oral and maxillofacial surgical procedures: clinical observations based on clinical applications. *J Clin Laser Med Surg.* 1999;17(5):193-7. doi:10.1089/clm.1999.17.193.
33. Walsh LJ. The current status of laser applications in dentistry. *Aust Dent J.* 2003;48(3):146-55. doi:10.1111/j.1834-7819.2003.tb00025.x.
34. Tzanakakis EGC, Skoulas E, Pepelassi E, Koidis P, Tzoutzas IG. The use of lasers in dental materials: a review. *Materials (Basel).* 2021;14(12). doi:10.3390/ma14123370.
35. Coluzzi DJ. Lasers in dentistry. *Compend Contin Educ Dent.* 2005;26(6A Suppl):429-35.
36. Coluzzi DJ. Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dent Clin North Am.* 2004;48(4):751-70. doi:10.1016/j.cden.2004.05.003.
37. Boj JR, Poirier C, Hernandez M, Espassa E, Espanya A. Laser soft tissue treatments for paediatric dental patients: a review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011;12(2):100-5. doi:10.1007/BF03262788.
38. Garden JM, O'Banion MK, Bakus AD, Olson C. Viral disease transmitted by laser-generated plume (aerosol). *Arch Dermatol.* 2002;138(10):1303-7. doi:10.1001/archderm.138.10.1303.
39. Parker S. Laser regulation and safety in general dental practice. *Br Dent J.* 2007;202(9):523-32. doi:10.1038/bdj.2007.370.
40. Piccione PJ. Dental laser safety. *Dent Clin North Am.* 2004;48(4):795-807. doi:10.1016/j.cden.2004.05.009.
41. Launay Y, Mordon S, Cornil A, Brunetaud JM, Moschetto Y. Thermal effects of lasers on dental tissues. *Lasers Surg Med.* 1987;7(6):473-7. doi:10.1002/lsm.1900070606.
42. Martens LC. Laser physics and a review of laser applications in dentistry for children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011;12(2):61-7. doi:10.1007/BF03262781.
43. Olivi G, Genovese MD, Caprioglio C. Evidence-based dentistry on laser paediatric dentistry: review and outlook. *Eur J Paediatr Dent.* 2009;10(1):29-40.
44. Olivi G, Genovese MD. Laser restorative dentistry in children and adolescents. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011;12(2):68-78. doi:10.1007/BF03262782.
45. Takamori K, Furukawa H, Morikawa Y, Katayama T, Watanabe S. Basic study on vibrations during tooth preparations caused by high-speed drilling and Er:YAG laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 2003;32(1):25-31. doi:10.1002/lsm.10140.
46. Tanboga I, Eren F, Altinok B, Peker S, Ertugral F. The effect of low level laser therapy on pain during dental cavity preparation in children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011;12(2):93-5. doi:10.1007/BF03262786.
47. van As G. Erbium lasers in dentistry. *Dent Clin North Am.* 2004;48(4):1017-59. doi:10.1016/j.cden.2004.06.001.
48. Matsumoto K, Hossain M, Hossain MMI, Kawano H, Kimura Y. Clinical assessment of Er,Cr:YSGG laser application for cavity preparation. *J Clin Laser Med Surg.* 2002;20(1):17-21. doi:10.1089/104454702753474968.
49. DenBesten PK, White JM, Pelino JEP, Furnish G, Silveira A, Parkins FM. The safety and effectiveness of an Er:YAG laser for caries removal and cavity preparation in children. *Med Laser Appl.* 2001;16(3):215-22. doi:10.1078/1615-1615-00025.
50. Ando Y, Aoki A, Watanabe H, Ishikawa I. Bactericidal effect of erbium YAG laser on periodontopathic bacteria. *Lasers Surg Med.* 1996;19(2):190-200. doi:10.1002/(SICI)1096-9101(1996)19:2<190::AID-LSM11>3.0.CO;2-B.
51. Whitters CJ, Hall A, Creanor SL, Moseley H, Gilmour WH, Strang R, et al. A clinical study of pulsed Nd:YAG laser-induced pulpal analgesia. *J Dent.* 1995;23(3):145-50. doi:10.1016/0300-5712(95)93571-I.

52. Kotlow LA. Lasers in pediatric dentistry. *Dent Clin North Am.* 2004;48(4):889-922. doi:10.1016/j.cden.2004.05.005.
53. Apel C, Birker L, Meister J, Weiss C, Gutknecht N. The caries-preventive potential of subablative Er:YAG and Er:YSGG laser radiation in an intraoral model: a pilot study. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(4):312-7. doi:10.1089/1549541041797931.
54. Westerman GH, Hicks MJ, Flaitz CM, Ellis RW, Powell GL. Argon laser irradiation and fluoride treatment effects on caries-like enamel lesion formation in primary teeth: an in vitro study. *Am J Dent.* 2004;17(4):241-4.
55. Simonsen RJ. Pit and fissure sealant: review of the literature. *Pediatr Dent.* 2002;24(5):393-414.
56. Feigal RJ. The use of pit and fissure sealants. *Pediatr Dent.* 2002;24(5):415-22.
57. Lan WH. A comparison of bond strengths following treatment with Er:YAG laser and phosphoric acid. *Int Congr Ser.* 2003;1248:51-9. doi:10.1016/S0531-5131(02)01300-6.
58. Martínez-Insua A, Da Silva Dominguez L, Rivera FG, Santana-Penín UA. Differences in bonding to acid-etched or Er:YAG-laser-treated enamel and dentin surfaces. *J Prosthet Dent.* 2000;84(3):280-8. doi:10.1067/mpr.2000.108600.
59. Visuri SR, Gilbert JL, Wright DD, Wigdor HA, Walsh JT. Shear strength of composite bonded to Er:YAG laser-prepared dentin. *J Dent Res.* 1996;75(1):599-605. doi:10.1177/00220345960750011401.
60. Odabaş ME, Bodur H, Barış E, Demir C. Clinical, radiographic, and histopathologic evaluation of Nd:YAG laser pulpotomy on human primary teeth. *J Endod.* 2007;33(4):415-21. doi:10.1016/j.joen.2006.12.013.
61. Shoji S, Nakamura M, Horiuchi H. Histopathological changes in dental pulps irradiated by CO<sub>2</sub> laser: a preliminary report on laser pulpotomy. *J Endod.* 1985;11(9):379-84. doi:10.1016/S0099-2399(85)80024-8.
62. Kimura Y, Yonaga K, Yokoyama K, Watanabe H, Wang X, Matsumoto K. Histopathological changes in dental pulp irradiated by Er:YAG laser: a preliminary report on laser pulpotomy. *J Clin Laser Med Surg.* 2003;21(6):345-50. doi:10.1089/104454703322650149.
63. Wilkerson MK, Hill SD, Arcoria CJ. Effects of the argon laser on primary tooth pulpotomies in swine. *J Clin Laser Med Surg.* 1996;14(1):37-42. doi:10.1089/clm.1996.14.37.
64. Jukić S, Anić I, Koba K, Najžar-Fleger D, Matsumoto K. The effect of pulpotomy using CO<sub>2</sub> and Nd:YAG lasers on dental pulp tissue. *Int Endod J.* 1997;30(3):175-80. doi:10.1046/j.1365-2591.1997.00069.x.
65. Elliott RD, Roberts MW, Burkes J, Phillips C. Evaluation of the carbon dioxide laser on vital human primary pulp tissue. *Pediatr Dent.* 1999;21(6):327-31.
66. Huth KC, Paschos E, Hajek-Al-Khatat N, Hollweck R, Crispin A, Hickel R, et al. Effectiveness of 4 pulpotomy techniques: randomized controlled trial. *J Dent Res.* 2005;84(12):1144-8. doi:10.1177/154405910508401210.
67. Liu JF. Effects of Nd:YAG laser pulpotomy on human primary molars. *J Endod.* 2006;32(5):404-7. doi:10.1016/j.joen.2006.01.005.
68. Gupta G. Laser pulpotomy—an effective alternative to conventional techniques: a 12 months clinicoradiographic study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2015;8(1):18-21. doi:10.5005/jp-journals-10005-1277.
69. Huth KC, Hajek-Al-Khatat N, Wolf P, Ilie N, Hickel R, Paschos E. Long-term effectiveness of four pulpotomy techniques: 3-year randomised controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2012;16(4):1243-50. doi:10.1007/s00784-011-0602-3.
70. Fernandes AP, Lourenço Neto N, Teixeira Marques NC, Silveira Moretti AB, Sakai VT, Cruvinel Silva T, et al. Clinical and radiographic outcomes of the use of low-level laser therapy in vital pulp of primary teeth. *Int J Paediatr Dent.* 2015;25(2):144-50. doi:10.1111/ipd.12115.
71. De Coster P, Rajasekharan S, Martens L. Laser-assisted pulpotomy in primary teeth: a systematic review. *Int J Paediatr Dent.* 2013;23(6):389-99. doi:10.1111/ipd.12014.
72. Uloopi KS. Clinical evaluation of low level diode laser application for primary teeth pulpotomy. *J Clin Diagn Res.* 2016. doi:10.7860/JCDR/2016/13218.7140.

73. Marques NCT, Lourenço Neto N, Rodini CDO, Fernandes AP, Sakai VT, Machado MAAM, et al. Low-level laser therapy as an alternative for pulpotomy in human primary teeth. *Lasers Med Sci.* 2015;30(7):1815-22. doi:10.1007/s10103-014-1656-7.
74. Niranjani K. Clinical evaluation of success of primary teeth pulpotomy using mineral trioxide aggregate, laser and biodentine: an in vivo study. *J Clin Diagn Res.* 2015. doi:10.7860/JCDR/2015/13153.5823.
75. Ansari G, Safi Aghdam H, Taheri P, Ghazizadeh Ahsaie M. Laser pulpotomy—an effective alternative to conventional techniques: a systematic review of literature and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2018;33(8):1621-9. doi:10.1007/s10103-018-2588-4.
76. Roy S, Garg N, Pathivada L, Choudhary R, Kaur H, Yeluri R. Comparative evaluation of low-level diode laser and electrosurgical pulpotomy in primary molars. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2023;16(4):612-8. doi:10.5005/jp-journals-10005-2632.
77. Takamori K, Furukawa H, Morikawa Y, Katayama T, Watanabe S. Basic study on vibrations during tooth preparations caused by high-speed drilling and Er:YAG laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 2003;32(1):25-31. doi:10.1002/lsm.10140.
78. Tanboga I, Eren F, Altinok B, Peker S, Ertugral F. The effect of low level laser therapy on pain during dental cavity preparation in children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011;12(2):93-5. doi:10.1007/BF03262786.
79. van As G. Erbium lasers in dentistry. *Dent Clin North Am.* 2004;48(4):1017-59. doi:10.1016/j.cden.2004.06.001.
80. Matsumoto K, Hossain M, Hossain MMI, Kawano H, Kimura Y. Clinical assessment of Er,Cr:YSGG laser application for cavity preparation. *J Clin Laser Med Surg.* 2002;20(1):17-21. doi:10.1089/104454702753474968.
81. DenBesten PK, White JM, Pelino JEP, Furnish G, Silveira A, Parkins FM. The safety and effectiveness of an Er:YAG laser for caries removal and cavity preparation in children. *Med Laser Appl.* 2001;16(3):215-22. doi:10.1078/1615-1615-00025.
82. Ando Y, Aoki A, Watanabe H, Ishikawa I. Bactericidal effect of erbium:YAG laser on periodontopathic bacteria. *Lasers Surg Med.* 1996;19(2):190-200. doi:10.1002/(SICI)1096-9101(1996)19:2<190::AID-LSM11>3.0.CO;2-B.
83. Whitters CJ, Hall A, Creanor SL, Moseley H, Gilmour WH, Strang R, et al. A clinical study of pulsed Nd:YAG laser-induced pulpal analgesia. *J Dent.* 1995;23(3):145-50. doi:10.1016/0300-5712(95)93571-I.
84. Kotlow LA. Lasers in pediatric dentistry. *Dent Clin North Am.* 2004;48(4):889-922. doi:10.1016/j.cden.2004.05.005.
85. Apel C, Birker L, Meister J, Weiss C, Gutknecht N. The caries-preventive potential of subablative Er:YAG and Er:YSGG laser radiation in an intraoral model: a pilot study. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(4):312-7. doi:10.1089/1549541041797931.
86. Westerman GH, Hicks MJ, Flaitz CM, Ellis RW, Powell GL. Argon laser irradiation and fluoride treatment effects on caries-like enamel lesion formation in primary teeth: an in vitro study. *Am J Dent.* 2004;17(4):241-4.
87. Rezaei Y, Bagheri H, Esmaeilzadeh M. Effects of laser irradiation on caries prevention. 2011.
88. Simonsen RJ. Pit and fissure sealant: review of the literature. *Pediatr Dent.* 2002;24(5):393-414.
89. Feigal RJ. The use of pit and fissure sealants. *Pediatr Dent.* 2002;24(5):415-22.
90. Lan WH. A comparison of bond strengths following treatment with Er:YAG laser and phosphoric acid. *Int Congr Ser.* 2003;1248:51-9. doi:10.1016/S0531-5131(02)01300-6.
91. Martínez-Insua A, Da Silva Dominguez L, Rivera FG, Santana-Penín UA. Differences in bonding to acid-etched or Er:YAG-laser-treated enamel and dentin surfaces. *J Prosthet Dent.* 2000;84(3):280-8. doi:10.1067/mpr.2000.108600.
92. Visuri SR, Gilbert JL, Wright DD, Wigdor HA, Walsh JT. Shear strength of composite bonded to Er:YAG laser-prepared dentin. *J Dent Res.* 1996;75(1):599-605. doi:10.1177/00220345960750011401.
93. Messner AH, Lalakea ML. The effect of ankyloglossia on speech in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(6):539-45. doi:10.1067/mhn.2002.129731.

94. Fernando C. Tongue tie—from confusion to clarity: a guide to the diagnosis and treatment of ankyloglossia. Tandem Publications; 1998.
95. Kotlow LA. Ankyloglossia (tongue-tie): a diagnostic and treatment quandary. *Quintessence Int.* 1999;30(4):259-62.
96. Hernández E, González S, González E. Evaluation of topical anesthetics by laser-induced sensation: comparison of EMLA 5% cream and 40% lidocaine. *Lasers Surg Med.* 1998;23(3):167-71. doi:10.1002/(SICI)1096-9101(1998)23:3<167::AID-LSM6>3.0.CO;2-N.
97. Guelmann M, Britto LR, Katz J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth in a child treated with CO2 laser surgery: a case report. *J Clin Pediatr Dent.* 2003;27(2):123-6. doi:10.17796/jcpd.27.2.v70187716x08286q.
98. Colvard M, Kuo P. Managing aphthous ulcers: laser treatment applied. *J Am Dent Assoc.* 1991;122(6):51-3. doi:10.1016/s0002-8177(91)26017-1.
99. Parkins FM, O'Toole TJ, Yancey JM. Nd:YAG laser treatment of herpes and aphthous ulcers: a preliminary study. *Proc SPIE.* 2000:253-8. doi:10.1117/12.389494.
100. American Academy of Pediatric Dentistry. Pulp therapy for primary and immature permanent teeth. *Pediatr Dent.* Latest revision.
101. Parker SPA, editor. *Lasers in dentistry: current concepts.* 2nd ed.
102. American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Policy on interim therapeutic restorations (ITR). *Pediatr Dent.* 2008;30(7 Suppl):38-9.
103. Strange DM, Seale NS, Nunn ME, Strange M. Outcome of formocresol/ZOE sub-base pulpotomies utilizing alternative radiographic success criteria. *Pediatr Dent.* 2001;23(4):331-6.
104. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on pulp therapy for primary and young permanent teeth. *Pediatr Dent.* 2002;24:86-90.
105. Primosch RE, Glomb TA, Jerrell RG. Primary tooth pulp therapy as taught in predoctoral pediatric dental programs in the United States. *Pediatr Dent.* 1997;19(2):118-22.
106. Odabaş ME, Bodur H, Barış E, Demir C. Clinical, radiographic, and histopathologic evaluation of Nd:YAG laser pulpotomy on human primary teeth. *J Endod.* 2007;33(4):415-21. doi:10.1016/j.joen.2006.12.013.
107. Shoji S, Nakamura M, Horiuchi H. Histopathological changes in dental pulps irradiated by CO2 laser: a preliminary report on laser pulpotomy. *J Endod.* 1985;11(9):379-84. doi:10.1016/S0099-2399(85)80024-8.
108. Saltzman B, Sigal M, Clokie C, Rukavina J, Titley K, Kulkarni GV. Assessment of a novel alternative to conventional formocresol pulpotomy: diode laser-MTA pulpotomy. *Int J Paediatr Dent.* 2005;15(6):437-47. doi:10.1111/j.1365-263X.2005.00670.x.
109. Kimura Y, Yonaga K, Yokoyama K, Watanabe H, Wang X, Matsumoto K. Histopathological changes in dental pulp irradiated by Er:YAG laser: a preliminary report on laser pulpotomy. *J Clin Laser Med Surg.* 2003;21(6):345-50. doi:10.1089/104454703322650149.
110. Wilkerson MK, Hill SD, Arcoria CJ. Effects of the argon laser on primary tooth pulpotomies in swine. *J Clin Laser Med Surg.* 1996;14(1):37-42. doi:10.1089/clm.1996.14.37.
111. Jukić S, Anić I, Koba K, Najžar-Fleger D, Matsumoto K. The effect of pulpotomy using CO2 and Nd:YAG lasers on dental pulp tissue. *Int Endod J.* 1997;30(3):175-80. doi:10.1046/j.1365-2591.1997.00069.x.
112. Elliott RD, Roberts MW, Burkes J, Phillips C. Evaluation of the carbon dioxide laser on vital human primary pulp tissue. *Pediatr Dent.* 1999;21(6):327-31.
113. Huth KC, Paschos E, Hajek-Al-Khatat N, Hollweck R, Crispin A, Hickel R, et al. Effectiveness of 4 pulpotomy techniques: randomized controlled trial. *J Dent Res.* 2005;84(12):1144-8. doi:10.1177/154405910508401210.
114. Adrian JC, Bernier JL, Sprague WG. Laser and the dental pulp. *J Am Dent Assoc.* 1971;83(1):113-7. doi:10.14219/jada.archive.1971.0267.
115. Liu JF. Effects of Nd:YAG laser pulpotomy on human primary molars. *J Endod.* 2006;32(5):404-7. doi:10.1016/j.joen.2006.01.005.

116. Gupta G. Laser pulpotomy—an effective alternative to conventional techniques: a 12-month clinicoradiographic study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2015;8(1):18-21. doi:10.5005/jp-journals-10005-1277.
117. Huth KC, Hajek-Al-Khatat N, Wolf P, Ilie N, Hickel R, Paschos E. Long-term effectiveness of four pulpotomy techniques: 3-year randomised controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2012;16(4):1243-50. doi:10.1007/s00784-011-0602-3.
118. Fernandes AP, Lourenço Neto N, Teixeira Marques NC, Silveira Moretti AB, Sakai VT, Cruvinel Silva T, et al. Clinical and radiographic outcomes of the use of low-level laser therapy in vital pulp of primary teeth. *Int J Paediatr Dent.* 2015;25(2):144-50. doi:10.1111/ipd.12115.
119. De Coster P, Rajasekharan S, Martens L. Laser-assisted pulpotomy in primary teeth: a systematic review. *Int J Paediatr Dent.* 2013;23(6):389-99. doi:10.1111/ipd.12014.
120. Fallahinejad Ghajari M, Mirkarimi M, Vatanpour M, Kharrazi Fard MJ. Comparison of pulpotomy with formocresol and MTA in primary molars: a systematic review and meta-analysis. *Iran Endod J.* 2008;3(3):45-9.
121. Uloopi KS. Clinical evaluation of low level diode laser application for primary teeth pulpotomy. *J Clin Diagn Res.* 2016. doi:10.7860/JCDR/2016/13218.7140.
122. Marques NCT, Lourenço Neto N, Rodini CDO, Fernandes AP, Sakai VT, Machado MAAM, et al. Low-level laser therapy as an alternative for pulpotomy in human primary teeth. *Lasers Med Sci.* 2015;30(7):1815-22. doi:10.1007/s10103-014-1656-7.
123. Odabaş ME, Bodur H, Barış E, Demir C. Clinical, radiographic, and histopathologic evaluation of Nd:YAG laser pulpotomy on human primary teeth. *J Endod.* 2007;33(4):415-21. doi:10.1016/j.joen.2006.12.013.
124. Niranjani K. Clinical evaluation of success of primary teeth pulpotomy using mineral trioxide aggregate, laser and biodentine: an in vivo study. *J Clin Diagn Res.* 2015. doi:10.7860/JCDR/2015/13153.5823.
125. Ansari G, Safi Aghdam H, Taheri P, Ghazizadeh Ahsaie M. Laser pulpotomy—an effective alternative to conventional techniques: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2018;33(8):1621-9. doi:10.1007/s10103-018-2588-4.
126. Saltzman B, Sigal M, Clokie C, Rukavina J, Titley K, Kulkarni GV. Assessment of a novel alternative to conventional formocresol pulpotomy: diode laser-MTA pulpotomy. *Int J Paediatr Dent.* 2005;15(6):437-47. doi:10.1111/j.1365-263X.2005.00670.x.
127. Roy S, Garg N, Pathivada L, Choudhary R, Kaur H, Yeluri R. Comparative evaluation of low-level diode laser and electrosurgical pulpotomy in primary molars. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2023;16(4):612-8. doi:10.5005/jp-journals-10005-2632.

**FARKLI YAPAY ZEKA UYGULAMALARININ TRAVMATİK DENTAL  
YARALANMALARDA KULLANIMI**  
*THE USE OF DIFFERENT ARTIFICIAL INTELLIGENCE APPLICATIONS IN TRAUMATIC  
DENTAL INJURIES*

**Arş. Gör. Sıla UĞURALP**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı  
**ORCID ID:** 0009-0007-9414-2083

**Prof. Dr. Özlem Martı AKGÜN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı  
**ORCID ID:** 0000-0003-1180-1391

**ÖZET**

Bu bildirinin amacı, yapay zeka (YZ) temelli uygulamaların çocuk diş hekimliğinde travmatik dental yaralanmaların (TDY) tanı, değerlendirme ve yönetim süreçlerindeki kullanım alanlarını incelemek ve büyük dil modellerinin (LLM) klinik karar destek sistemleri olarak etkinliğini güncel literatür ışığında değerlendirmektir. Bu kapsamda, dental travmaların biyolojik temelleri, yapay zekanın diş hekimliğine entegrasyonu, farklı sohbet botlarının performansları, kullanım sınırlamaları, etik boyutları ve potansiyel riskleri ele alınmıştır. Literatür taraması sürecinde PubMed ve benzeri bilimsel veri tabanlarında “artificial intelligence”, “dental trauma”, “pediatric dentistry”, “chatbot”, “large language models” gibi anahtar kelimeler kullanılarak arama yapılmıştır. Elde edilen çalışmalar; yapay zeka sistemlerinin radyografik analiz, klinik yönlendirme, hasta eğitimi ve acil durum yönetimindeki doğruluk, okunabilirlik ve yanıt süresi açısından performansları yönünden değerlendirilmiştir. İncelenen literatürler, YZ destekli sistemlerin travmatik dental yaralanmaların erken tanısı ve yönetiminde klinisyenlere destek sağlayabildiğini, özellikle uzman erişiminin sınırlı olduğu durumlarda yararlı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, modeller arasında doğruluk ve kılavuz uyumu açısından farklılıklar bulunduğu, bazı sistemlerin güncelliğini yitirmiş bilgiler sunabildiği bildirilmiştir. Ayrıca etik, hukuki sorumluluk ve veri güvenliği konularının YZ kullanımında önemli sınırlayıcı faktörler olduğu vurgulanmaktadır. Sonuç olarak, yapay zeka uygulamaları çocuk diş hekimliğinde uygun endikasyonlarda kullanıldığında travmatik dental yaralanmaların yönetiminde tamamlayıcı bir araç olarak klinik süreci destekleyebilmektedir. Ancak güvenilirlik, standardizasyon ve hasta güvenliği açısından daha fazla randomize ve çok merkezli çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk Diş Hekimliği, Yapay Zekâ, Travmatik Dental Yaralanmalar, Büyük Dil Modelleri, Klinik Karar Destek Sistemleri.

**ABSTRACT**

The aim of this paper is to evaluate the use of artificial intelligence (AI)-based applications in the diagnosis, assessment, and management of traumatic dental injuries (TDIs) in pediatric dentistry and to assess the effectiveness of large language models (LLMs) as clinical decision support tools in light of current literature. In this review, the biological basis of dental trauma, the integration of AI into dentistry, the performance of different chatbots, their limitations, ethical aspects, and potential risks were examined. A comprehensive literature search was conducted using scientific databases such as PubMed with keywords including “artificial intelligence,” “dental trauma,” “pediatric dentistry,” “chatbot,” and “large language models.” The selected studies were evaluated in terms of the accuracy, readability, and response time of AI systems in radiographic analysis, clinical guidance, patient education, and emergency management. The reviewed literature indicates that AI-supported systems can assist clinicians in the early diagnosis and management of TDIs, particularly in settings with limited access to specialists. However, variations in accuracy and guideline compliance among different models have been reported, and some systems may provide outdated information. Ethical, legal responsibility, and data security issues are also highlighted as major limitations in the clinical use of AI. In conclusion, when used under appropriate indications, artificial intelligence applications can serve as complementary tools in the management of traumatic dental injuries in pediatric dentistry.

Nevertheless, further well-designed, randomized, and multicenter studies are required to ensure reliability, standardization, and patient safety.

**Keywords:** Pediatric Dentistry, Artificial Intelligence, Traumatic Dental Injuries, Large Language Models, Clinical Decision Support Systems.

## GİRİŞ

Travmatik dental yaralanmalar (TDY), diş hekimliğinde sık karşılaşılan, estetik, fonksiyonel ve psikolojik sonuçlar doğuran kompleks durumlardır (1). Travmatik dental yaralanmalar, çocuk ve genç erişkinlerdeki toplam yaralanmaların %5'ini oluşturmaktadırlar (2). TDY'ler acil müdahale gerektiren ve doğru yönetilmesi gereken durumlar olmalarına rağmen varolan çalışmalar bu alandaki bilgi seviyesinin yetersiz olduğunu göstermektedir (3,4). Özellikle okul çağı çocuklarında hareketlilik ve refleks kontrolünün tam gelişmemiş olması, travma riskini artıran temel faktörlerdendir (5). Travmatik yaralanmalar, yalnızca dişin kendisini değil, çevre dokuları ve bireyin genel yaşam kalitesini de etkilemektedir (5). Bu yaralanmalar sonrası dişin kaybı ya da deformasyonu, çocukta özgüven eksikliğine, sosyal izolasyona ve estetik kaygıya yol açabilmektedir (6). Bu nedenle erken tanı, doğru sınıflandırma ve hızlı müdahale büyük önem taşımaktadır. Dental travmalarının tanımlanması ve yönetimi, diş hekimliği tarihinin erken dönemlerinden itibaren ele alınmıştır. 1940'lı yıllarda Ellis ve Davey tarafından geliştirilen travma sınıflandırması, modern IADT (International Association of Dental Traumatology) sistemine temel oluşturmuştur (7). Eski dönemlerde travma yönetimi tamamen semptomatik yaklaşımlara dayanırken, günümüzde biyolojik iyileşme süreçleri, histolojik reaksiyonlar ve materyal biliminin ilerlemesiyle çok daha sistematik hale gelmiştir (5). Son 20 yılda dijital teknolojilerin ilerlemesiyle birlikte, travma yönetiminde radyovizyografi (RVG), konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT), optik tarama ve yapay zekâ tabanlı analizlerin kullanımı artmıştır. Bu teknolojiler yalnızca tanı doğruluğunu artırmakla kalmamış, aynı zamanda tedavi protokollerinin standardizasyonunu da kolaylaştırmıştır (7).

## DENTAL TRAVMALAR VE YAPAY ZEKA

Travmatik dental yaralanmalar, diş dokularını çevreleyen yapıların ani mekanik kuvvetlere maruz kalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Dişin mine, dentin, pulpa ve periodontal ligament tabakalarının her biri farklı elastikiyet katsayısına sahip olduğundan, travma etkisi bu dokularda farklı şiddetlerde hasar oluşturmaktadır (8).

Periodontal bağ dokusu, dişi alveol kemiğine bağlayan kollajen liflerinden oluşur ve travma anında en büyük yükü bu yapılar karşılar. Bu nedenle özellikle lüksasyon, sublüksasyon ve avülsiyon gibi travmalarda periodontal liflerin kopması en önemli patofizyolojik etkidir (6). Pulpa dokusu, travma sonrası inflamatuvar yanıtla birlikte kan dolaşımında bozulma, ödem ve nekroz gelişimi gösterebilmektedir (9). Bu süreçte erken tanı konulmazsa kök rezorpsiyonu ve diş kaybı meydana gelebilmektedir. Yapay zekânın erken evre inflamasyon bulgularını dijital radyografilerde tanımlayabilen derin öğrenme algoritmalarının, dişin prognozunu tahmin etmede hekime büyük avantaj sağlayabileceği öngörülmektedir (10).

Yapay zeka kavramı ilk kez 1956 yılında John McCarthy tarafından tanımlanmış, "insan zekası gerektiren görevleri yerine getirebilen sistemler" olarak ifade edilmiştir (11). Sohbet robotu (chatbot) teknolojisinin temeli 1966'da MIT'de geliştirilen ELIZA adlı yazılıma dayanmaktadır (12). O dönemde yalnızca kural tabanlı yanıtlar üretebilen ELIZA'nın, kullanıcıyla basit diyaloglar da kurabildiği belirtilmektedir (12). Ancak günümüzdeki ChatGPT, Gemini, Claude gibi modeller, milyarlarca parametreye sahip büyük dil modelleri (Large Language Models - LLM) ile daha doğal, insan benzeri yanıtlar verebilmektedir (13).

Büyük Dil Modelleri, yalnızca metin tabanlı girdileri işleyerek dil üretimi ve dilbilimsel analiz gerçekleştirebilirken; GPT-4 ve Gemini gibi Büyük Çok Modlu Modeller (Large Multimodal Models, LMM'ler) metin, görüntü, ses ve video dâhil olmak üzere birden fazla veri modalitesini işleyebilmektedir (14). Bahsi geçen modaliteleri işleyebilen ilk yapay zekâ tabanlı sohbet robotu olan ChatGPT (Chat Generative Pre-Trained Transformer), OpenAI Inc. (San Francisco, CA, ABD) 30 Kasım 2022 tarihinde duyurulmuştur (15).

Büyük çok modlu modellerin, klinik bilgiyi yorumlama ve tıbbi soruları cevaplama gibi görevleri yerine getirme konusunda yüksek performans sergilediği gösterilmiştir (16). Ayrıca sağlık profesyoneli olmayan kullanıcıların da sağlıkla ilgili bilgi edinme amacıyla bu çok modlu yapay zekâ sohbet robotu modellerine giderek daha fazla başvurduğu bildirilmektedir (17).

Bu modeller, doğal dil işleme (NLP) teknikleriyle eğitilmiş olup, kullanıcı girdisini anlamlandırarak bağlama uygun yanıtlar oluşturur. Sağlık sektöründe kullanımları 2018'den sonra yaygınlaşmış, ilk olarak psikolojik destek, beslenme danışmanlığı ve COVID-19 semptom taraması gibi alanlarda yer bulmuşlardır (18).

Son yıllarda bu chatbotların; pedodonti, ağız cerrahisi ve ağız sağlığı eğitimi gibi alanlarda da yaygın kullanımına başlanmıştır (19).

YZ, özellikle son on yılda "büyük veri ve "derin öğrenme teknolojilerindeki ilerlemelerle devrimsel bir dönüşüm yaşamıştır (20).

Diş hekimliği, YZ uygulamalarına en hızlı adapte olan tıp branşlarından biridir (21). Çünkü diş hekimliği çok sayıda görsel veriye (radyografi, fotoğraf, ağız içi taramalar) dayanır; bu da makine öğrenimi algoritmaları için yeterli bir veri kaynağı sağlar.

Günümüzde YZ sistemleri: çürük tespiti, periodontal hastalık analizi, ortodontik ölçüm, implant planlaması ve travmatik yaralanmaların değerlendirilmesi gibi alanlarda başarıyla kullanılmaktadır (22).

TDY'lerde hem ebeveynlerin hem de klinisyenlerin doğru ve hızlı karar vermesi prognoz açısından kritik önem taşımaktadır (23). Örneğin, travma sonrası ilk 20 dakika içerisinde replante edilen dişlerde, 60 dakikadan daha uzun süre beklenip replante edilen dişlere göre başarı oranı %30 daha yüksektir (24).

Akut travmatik dental yaralanmaların doğru şekilde tanımlanması ve zamanında yönetilmesi, önceden de belirtildiği gibi etkilenen dişlerin ve dentoalveoler kompleksin normal gelişiminin desteklenmesi açısından kritik öneme sahiptir (25). Başarılı tedavi sonuçları yalnızca klinisyenin bilgi ve deneyimine değil, aynı zamanda yaralanmanın meydana geldiği anda ne kadar hızlı fark edilip uygun şekilde yönetildiğine de bağlıdır.

Zamanında karar vermenin hayati önemine rağmen, özellikle klinisyenlerin güncel kılavuzlara veya uzman danışmanlığına anında erişiminin olmadığı durumlarda, TDY olgularında tanısal ve tedaviye yönelik hataların sıkça görüldüğü bildirilmektedir (26,27). Bu bağlamda, yapay zeka araçları özellikle de büyük dil modelleri (LLM'ler) dental travmatoloji alanında potansiyel klinik karar destek sistemleri olarak öne çıkmaktadırlar (26,27).

Pedodonti alanında YZ'nin klinik kullanımına yönelik çalışmaların sayısı halen sınırlıdır. Son dönemde yayımlanan bazı araştırmalar, LLM'lerin genel dental travma senaryolarındaki performansını incelemiş olsa da özellikle süt dişlenmesindeki TDY'leri hedef alan çalışmalar belirgin şekilde yetersizdir (28,29).

Süt ve daimî dişler arasındaki anatomik ve klinik farklılıklar ile bu olgulara özgü karar verme süreçleri dikkate alındığında, bu alanın daha kapsamlı ve odaklı araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir (30).

Klinik açıdan anlamlı bir şekilde pediatrik dental travmada yapay zekanın yararlılığını ortaya koyabilmek için, genel değerlendirmelerin ötesine geçilerek modellerin süt dişlerine özgü anatomik ve tanısal bağlam içerisindeki performanslarının incelenmesi gerekmektedir (30). Bu ayrım kritik öneme sahiptir; çünkü süt dişlerinin anatomik yapısı ve tedavi yaklaşımları, daimî dişlerden belirgin biçimde farklılık göstermektedir.

Ayrıca erken çocukluk dönemi; iletişim güçlükleri, tanısal belirsizlikler ve ebeveyn kaygısının artışı gibi kendine özgü zorluklar içermekte olup, erişilebilir, doğru ve anlaşılır bilgiye duyulan gereksinimi daha da artırmaktadır (30).

LLM'lerin özellikle de pratisyen diş hekimleri, acil serviste çalışan hekimler veya uzmanlaşmamış klinisyenler gibi profesyonel kullanıcılar için faydalı olabileceği öngörülmektedir (30). Dolayısıyla, acil durumlarda uzman görüşüne anında erişimin mümkün olmadığı koşullarda, bu araçların güvenilir bir destekleyici yardımcı olarak işlev görüp göremeyeceğinin belirlenebilmesi için pediatrik dental travma bağlamında odaklanmış bir LLM performans değerlendirmesi yapılması gerekmektedir (31).

Pediatrik dental travma tedavilerinde klinik karar verme süreci çoğunlukla yoğun stres ve sınırlı karar verme süresi altında gerçekleşmektedir (30). Bu nedenle, YZ tarafından üretilen yanıtların; doğruluk, netlik, okunabilirlik ve kısa yanıt süresi gibi birden fazla boyutu içeren bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (32). Doğruluk, bilginin bilimsel güvenilirliğini sağlarken, okunabilirlik uzman olmayan bakım vericilerle ve ebeveynlerle etkili iletişim kurulması açısından önem taşımaktadır. Yanıt süresi, acil durumlarda YZ destekli gerçek zamanlı yardımın pratik uygulanabilirliğini yansıtmaktadır.

Bu parametrelerin birlikte ele alınması, yapay zekanın pediatrik dental travma yönetiminde yalnızca bir bilgi kaynağı değil, klinik karar verme sürecini destekleyici bir araç olarak potansiyel rolünü kapsamlı biçimde değerlendirmeye olanak tanımaktadır (30).

Yapay zeka sistemleri, özellikle konvolüsyonel sinir ağları (CNN) ve derin sinir ağları (DNN) kullanarak radyografik görüntülerin analiziyle diş kırıklarını, kök rezorpsiyonlarını ve periapikal değişiklikleri tanımlayabilmektedir (33). Bu sistemlerin avantajları, yüksek doğruluk oranları, objektif değerlendirme kapasiteleri ve insan gözünün fark edemediği mikroskobik kırık çizgilerini bile algoritmaları sayesinde saptayabilmeleridir (34). Kök kırıkları genellikle periapikal radyografide ya da CBCT (Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi) ile tespit edilmektedir (35).

Zhang ve ark. (36), 500 panoramik radyografi üzerinde eğitilmiş bir CNN modelini incelemiş, kök kırıklarının %94 doğrulukla tespit edildiğini bildirmişlerdir. Aynı veri setinde insan gözlemcilerin ortalama doğruluk oranı %81 olarak bulunmuştur (37).

Özsarı ve ark. (38), 100 YZ destekli analiz sisteminin kök kırıklarını %92 doğrulukla tanımlayabildiğini bildirmiştir. Bu sonuç, YZ'nin dental radyolojide de önemli bir tanısal destek olabileceğini göstermektedir (36).

Yapay zekanın her geçen gün tıp alanına daha da fazla entegrasyonu ile birlikte, diş hekimliğinde de birçok araştırmacı gerek klinisyeni gerek ebeveyni travmatik yaralanmalarda chatbotların ne oranda doğru yönlendirdiğini incelemiştir (28).

Sezer ve ark. (30), süt dişlenmesini etkileyen travmatik dental yaralanmalar bağlamında ChatGPT-4o, DeepSeek, Gemini Advanced ve Claude 3.7 chatbotlarının performansını değerlendirmek ve karşılaştırmak amacıyla kesitsel bir araştırma yürütmüştür. Araştırmacılar, inceledikleri modelleri güncel literatürde öne çıkmaları, erişilebilirlikleri ve ileri düzey doğal dil işleme (NLP) yeteneklerini temel alarak seçtiklerini bildirmişlerdir (30).

ChatGPT-4o ve Gemini Advanced'in, gerçek zamanlı kullanılabilirlikleri ve büyük dijital platformlara entegrasyonları nedeniyle, Claude 3.7 ve DeepSeek'in ise güçlü performansları ve rekabetçi akıl yürütme kapasiteleriyle öne çıktığı belirtilmiştir (30).

Çalışmada chatbotlara yöneltilen soruları, süt dişlenmesini etkileyen travmatik dental yaralanmalara ilişkin Uluslararası Dental Travmatoloji Derneği (IADT) tarafından yayımlanan en güncel klinik kılavuzu temel alınarak belirlemişlerdir (35). İki deneyimli çocuk diş hekimi, kılavuzu bağımsız olarak incelemiş ve ileri düzey yapay zekâ modellerinin doğruluk, kapsam, yanıt süresi ve okunabilirlik açısından performanslarını değerlendirmeyi amaçlayan 33 soruluk bir ön soru havuzu geliştirmişlerdir. Belirli soruların dâhil edilmesi ya da çıkarılması, bazı performans skorlarını sınırlı ölçüde etkileyebilse de mevcut soru seti gerçek klinik senaryoları yansıtan geniş ve klinik açıdan anlamlı bir örneklem sunacak şekilde bilinçli olarak tasarlandığı bildirilmiştir (30).

Çalışmada, ChatGPT-4o (OpenAI, San Francisco, CA, ABD), DeepSeek (Hangzhou DeepSeek Artificial Intelligence Basic Technology Research Co., Ltd.; Pekin, Çin), Gemini Advanced (Google, Menlo Park, CA, ABD) ve Claude 3.7 Sonnet (Anthropic, San Francisco, CA, ABD) modellerinin en güncel premium sürümleri kullanılmıştır. Standartlaştırılmış 25 sorunun her biri, dört modelin sohbet arayüzlerine ayrı ayrı girilmiş ve dilsel belirsizliği en aza indirmek ve doğru yorumlamayı sağlamak amacıyla İngilizce olarak sunulmuştur (30).

Tüm sorular, kelime seçimi, noktalama işaretleri ve sözdizimi açısından herhangi bir değişiklik yapılmaksızın modellere aktarılmıştır. Yine her bir model için yanıt süresi, sorunun girildiği andan yanıtın tamamlandığı ana kadar geçen süre esas alınarak saniye cinsinden çevrim içi bir kronometre aracılığıyla ölçülmüştür. Elde edilen tüm çıktılar, aynı araştırmacı tarafından Microsoft Excel tablosunda derlenmiştir. Değerlendirici yanlılığını ortadan kaldırmak amacıyla, yanıtların anonimleştirildiği de bildirilmiştir (30). Yazarlar değerlendirmeyi iki temel parametre üzerine kurgulamışlardır: doğruluk ve kapsamlılık. Doğruluk ve kapsamlılık analizinde Likert Ölçeği kullanılmıştır (39,40). Sezer ve ark. (30), ChatGPT-4o'nun, DeepSeek ve Claude 3.7, Gemini Advanced'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek doğrulukta yanıtlar ürettiğini bildirmiştir. En yüksek performanslı modeller arasındaki ortalama doğruluk puanı farkları sayısal olarak küçük görünse de bu farklar ufak zaman kayıplarının bile prognozu etkilediği dental travmaların yönetiminde, görüldüğünden daha fazla önem arz edebilmektedir (41).

Doğruluk puanlarındaki küçük artışlar bile, özellikle ebeveynler veya pratisyen dış hekimleri gibi uzman olmayan kullanıcılar tarafından kullanılan yapay zeka tabanlı araçlarda, yanlış bilgilendirme veya yanlış yorumlama riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilmektedir (42). Ayrıca bu chatbotların tekrarlayan şekilde kullanımlarının, doğrulukta küçük kazanımların birikmesi sayesinde daha doğru klinik kararların alınmasına ve hasta eğitiminin daha etkili yürütülmesine katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (43).

Etkili bilgi aktarımı, bilgilerin farklı okuyazarlık düzeylerine sahip bireyler tarafından anlaşılabilir bir dilde sunulmasını gerektirmektedir (30). Değerlendirilen sohbet botları arasında Claude 3.7, en karmaşık yanıtları üretmiş ve ileri düzey akademik okuyazarlık gerektiren bir dil kullanmıştır (30). DeepSeek de görece daha yüksek bir okunabilirlik düzeyi sergilemiştir. Ayrıca, DeepSeek tarafından üretilen yanıtlar dahi “zor” olarak sınıflandırılmış ve lise düzeyinde okuma becerisi gerektirmiştir. ChatGPT-4o ve Gemini Advanced tarafından oluşturulan içeriklerin üniversite düzeyinde okuyazarlık gerektirdiği, Claude 3.7'nin cevaplarının ise bundan da ileri düzey okuma becerileri talep ettiği saptanmıştır (30).

Ağız kanseri, endodonti ve ortodonti alanlarında gerçekleştirilen araştırmalarda, ChatGPT-3.5, ChatGPT-4 ve Claude gibi modeller tarafından üretilen içeriklerin sıklıkla yüksek okuyazarlık düzeyi gerektiren karmaşık metinler olduğu ve bu durumun erişilebilirliği sınırladığı bildirilmiştir (44). Aynı şekilde, travmatik dental yaralanmalar ile ilgili sorulara verilen yanıtları değerlendiren başka bir çalışmada, ChatGPT-3.5, ChatGPT-4.0 ve Google Gemini'nin tümünün en az üniversite düzeyinde okuma becerisi gerektiren oldukça karmaşık metinler ürettiği rapor edilmiştir (45). TDY'ye özel olarak odaklanan bir başka çalışmada ise ChatGPT-3.5 ve ChatGPT-4.0 tarafından oluşturulan yanıtların yalnızca lise ve üzeri eğitim düzeyine sahip bireyler tarafından anlaşılabilir olduğu gösterilmiştir (25).

2020 IADT kılavuzu, hem sohbet botları tarafından üretilen yanıtların hem de uzman değerlendirmelerinin karşılaştırılmasında referans standart olarak kullanılmıştır (31). Bazen sohbet botlarının bu kılavuzla uyumlu yanıtlar sunmadığı veya önceki önerilerin güncelliğini yitirmiş sürümlerine dayandığı gözlenmiştir (30). Bu tür tutarsızlıklar yalnızca teknik bir eksiklik olarak değil, aynı zamanda yapay zekâ tarafından üretilen klinik içeriğin güvenilirliği açısından da ciddi kaygılar doğurmaktadır. Örneğin, radyografik endikasyonlara ilişkin sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde, yalnızca ChatGPT-4o en güncel ilke olan “As Low As Diagnostically Acceptable, being Indication-oriented and Patient-specific” (ALADAIP)'i doğru biçimde referans göstermiştir (30).

Claude 3.7 ve Gemini Advanced, pedodontik dental radyoloji bağlamında artık geçerliliğini yitirmiş olan “As Low As Reasonably Achievable” (ALARA) ilkesine atıfta bulunmuştur. DeepSeek ise radyasyon maruziyetinin en aza indirilmesi gerektiğini vurgulamış, ancak herhangi bir spesifik kılavuza referans vermemiştir. Ayrıca, güncel IADT kılavuzları konik ışınli bilgisayarlı tomografinin (CBCT) yalnızca iyi gerekçelendirilmiş klinik endikasyonlarda kullanılmasını önermesine rağmen, bu sınırlamayı yalnızca Gemini Advanced ve Claude 3.7 doğru biçimde ifade etmiştir (32).

Gelişmekte olan daimî diş germinin yönüne doğru kök deplasmanı bulunan intrüde veya lateral lükse primer dişlerin klinik yönetimine ilişkin sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde, ChatGPT-4o ve Gemini Advanced'in güncel IADT kılavuzlarıyla uyumlu öneriler sunduğu görülmüştür (30). Buna karşılık, DeepSeek ve Claude 3.7, çağdaş klinik standartlarla örtüşmeyen, güncelliğini yitirmiş yanıtlar vermiştir. İntrüde bir süt dişinin spontan reerüpsiyonu için beklenen süre sorulduğunda, Claude 3.7 en kılavuz uyumlu yanıtı sağlamıştır. Ancak klinik yönetim açısından değerlendirildiğinde, ChatGPT-4o ve DeepSeek, kökün daimî diş germine doğru yönelmiş olduğu durumlarda ekstraksiyon önererek hatalı bir yaklaşım sergilemiştir (30).

Lateral lüksasyon yaralanmalarında ise ChatGPT-4o, ciddi deplasman varlığında splintlemenin önerildiğini doğru biçimde belirtmiş ve IADT kılavuzlarına uygun olarak splintleme süresini de doğru şekilde ifade etmiştir (46). DeepSeek, süt dişlerinde splintlemenin genellikle önerilmediğini belirtmekle birlikte, aşırı mobilite durumlarında düşünülebileceğini ifade etmiştir. Gemini Advanced ve Claude 3.7 ise splintlemeye hiç değinmemiş veya süresine ilişkin herhangi bir yönlendirme sunmamıştır (30).

Mustuloğlu ve ark. (47), yaptıkları kesitsel çalışmada, altı farklı sohbet botunun standartlaştırılmış test sorularına verdikleri yanıtları değerlendirmişlerdir. Sorular, dental travma alanında yaygın olarak kabul edilen tedavi yaklaşımlarını içeren ve güncel klinik görüş birliğini yansıtan Uluslararası Dental

Travmatoloji Derneği (International Association of Dental Traumatology, IADT) kılavuzları esas alınarak hazırlanmıştır (48).

Avülse dişlerin acil yönetimine ilişkin hasta ve ebeveynler tarafından sıkça sorulan soruları kapsayan, doğru/yanlış formatında 18 sorudan oluşan bir anket hazırlanmıştır (Şekil 3) (47). İçerik geçerliliğini sağlamak amacıyla anket; bir pedodontist, bir endodontist ve bir ağız, çene ve yüz cerrahından oluşan üç uzman tarafından değerlendirilmiştir (47).

Sorular 3 gün boyunca yöneltilmiş ve her seferinde “yeni sohbet” seçeneği kullanılmıştır (47). Bu yöntemle araştırmacılar, her bir soru için toplam 54 yanıt elde etmişlerdir. Tüm görüşmelerin, tek bir hesap ve IP adresi üzerinden gerçekleştirildiği bildirilmiştir (47).

Zaman farklılıklarından kaynaklanabilecek etkileri en aza indirmek amacıyla, testler yapay zekâ programlarına aynı saatlerde ve belirli bir sırayla uygulanmıştır. Böylece, yanıtların tutarlılığı ve farklı zaman dilimlerinde cevaplarda herhangi bir değişiklik olup olmadığı incelenmiştir. Üç günün sonunda elde edilen yanıtlar, kılavuzda yer alan doğru cevaplarla karşılaştırılmış ve araştırmacılar tarafından “doğru” veya “yanlış” olarak kodlanmıştır (47).

Toplam 972 yanıtın değerlendirilmesi sonucunda, yapay zeka uygulamaları tarafından tüm sorular için verilen doğru yanıtların oranı %78,3 olarak bulunmuştur (47). Genel değerlendirme sonucunda ChatGPT-4.0, %95,6 doğruluk oranı ile en yüksek başarıyı gösterirken, Perplexity (Perplexity.AI) %67,2 doğruluk oranı ile en düşük başarıyı sergilemiştir (47).

ChatGPT’den farklı olarak Perplexity’nin (Perplexity.AI), yanıtlarında kaynak göstermesi sayesinde kullanıcıların verilen bilgilerin doğruluğunu ve bilimsel güvenilirliğini anında değerlendirmesine olanak tanıdığı bildirilmektedir (47). Bu özelliğin, oluşturulan çıktının dayandığı kapsamlı kaynaklar aracılığıyla konuların derinlemesine incelenmesini isteyen kullanıcılar için platformun cazibesini artırabileceği belirtilmiştir (49). Bu çalışmada, gerçek cevaplara göre en düşük doğruluk oranı, ilk günde %62,9 ile ChatGPT-3.5 (OpenAI) tarafından elde edilmiştir. Buna karşılık, ikinci ve üçüncü günlerde en düşük doğruluk oranları sırasıyla %66,6 ve %68,5 ile Perplexity (Perplexity.AI) tarafından gösterilmiştir. Tüm günler boyunca en yüksek doğruluk oranı ise ücretli bir sürüm olan ChatGPT-4.0 (OpenAI) tarafından elde edilmiş olup, sırasıyla %92,5, %96,2 ve %98,1 olarak kaydedilmiştir (47).

ChatGPT-4.0 ve ChatGPT-3.5 dışındaki çeşitli sohbet botlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada, ChatGPT-4’ün pedodonti sorularını yanıtlama doğruluğunun %77,8 ile en yüksek olduğu ve ChatGPT-3.5 dışındaki tüm sohbet botlarının kabul edilebilir tutarlılık düzeyi gösterdiği belirtilmiştir (49).

Tokgöz ve ark. (50), dental avülsiyonla ilgili sorulara verilen yanıtları değerlendirdikleri çalışmalarında, Gemini’nin yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha doğru olduğunu bildirmiştir. Johnson ve ark. (28) ise, dental travmaya ilişkin sorulara verilen yanıtları değerlendirdikleri çalışmalarında, Claude yapay zekâ sohbet botunun ChatGPT ve Google Gemini’ye kıyasla daha yüksek geçerlilik ve güvenilirlik gösterdiğini, Bing’in ise daha düşük güvenilirliğe sahip olduğunu raporlamıştır.

Termtearopornpimol ve ark (51), DeepSeek’in performansının diğer tescilli LLM’lerle karşılaştırılabilir hatta bazı durumlarda daha üstün olması nedeniyle sağlık hizmetlerinde önemli bir rol oynayabilecek potansiyele sahip olduğunu bildirmiştir. Diğer modellerden farklı olarak DeepSeek, “zincirleme düşünme” (Chain of Thought, CoT) olarak adlandırılan özgün bir özelliği bünyesinde barındırmakta; bu sayede nihai karara ulaşmadan önce adım adım mantıksal bir akıl yürütme süreci yürütmektedir (52). Klinik uygulamalarda hekimler tarafından gerçekleştirilen ayırıcı tanı sürecini taklit eden CoT yaklaşımı, özellikle karmaşık klinik senaryolarda, insan benzeri ve güçlü gerekçelere dayanan yanıtlar sunabilmektedir (51).

Termtearopornpimol ve ark. (51), soru setlerini, kırıklar, lüksasyonlar, daimi diş avülsiyonları ve süt dişlerindeki TDY’leri kapsayacak şekilde oluşturmuşlardır. Yazarlar soruları hazırlarken diş hekimliğinde yapay zeka kullanımı için önerilen yazar kontrol listesini (author’s checklist for AI in dentistry) esas almıştır (53).

Çalışmada yedi farklı chatbot değerlendirilmiştir:

ChatGPT-4o mini ve ChatGPT-4o (OpenAI, San Francisco, Kaliforniya, ABD)

Claude 3.5 Sonnet ve Claude 3 Opus (Anthropic, San Francisco, Kaliforniya, ABD)

Gemini 1.5 Flash ve Gemini 1.5 Advanced (Google LLC, Mountain View, Kaliforniya, ABD)

DeepSeek R1 (DeepSeek, Hangzhou, Çin).

Altı LLM, Ağustos–Aralık 2024 tarihleri arasında değerlendirilmiş; DeepSeek R1 ise piyasaya sürülmesini takiben Ocak–Mart 2025 döneminde ayrı olarak test edilmiştir (51). Her bir LLM’ye: “Lütfen aşağıdaki Evet/Hayır sorusunu bir diş hekimi olarak yanıtlayınız” şeklinde bir komut verilmiş, ardından ilgili sorular yöneltilmiştir (51).

Genel değerlendirme sonuçlarına göre DeepSeek R1, test edilen LLM’ler arasında en yüksek doğruluk oranını göstermiş, bunu ChatGPT-4o ve Gemini 1.5 Advanced izlemiştir (51). DeepSeek R1’in doğruluk oranı, ChatGPT-4o mini ve Claude 3 Opus’a kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş; özellikle Gemini serisinin temel modeli olan Gemini 1.5 Flash ile karşılaştırıldığında ise farkın güçlü düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır (51). Tüm LLM’ler, toplam sorular için %70’in üzerinde ortalama doğruluk oranı sergilemiş olsa da Gemini 1.5 Flash görece yüksek standart sapma ile en düşük doğruluk oranını göstermiştir (51).

Bir başka çalışmada DeepSeek-3’ün, oral lezyonlar için ayırıcı tanı üretiminde ChatGPT-4o’ya kıyasla daha yüksek doğruluk oranına ulaştığı gösterilmiştir (54). DeepSeek-3’ün ürettiği ayırıcı tanıların bir uzman diş hekiminin değerlendirmeleriyle karşılaştırılabilir düzeyde olduğu ve ChatGPT-4o’dan daha üstün performans sergilediği bildirilmiştir (54).

Başka bir çalışmada, DeepSeek’in oral lezyonların tanısında %91,6 gibi dikkat çekici derecede yüksek bir doğruluk oranına ulaştığı ve bu performansın hem ChatGPT-4o’dan hem de ilgili derginin okuyucularından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (54). Bu bulgu, DeepSeek’in çeşitli oral patoloji problemlerinin tanısında kabul edilebilir doğruluk düzeyi sergilediğini gösteren başka bir çalışma tarafından da desteklenmiştir (55).

Çege ve ark. (48), klinik arşivlerinde bulunan toplam 87 intraoral fotoğrafla yaptıkları bir araştırmada, ChatGPT-4o ve Gemini Advanced modellerinin teşhis ve yönlendirmelerinin doğruluğunu kıyaslamıştır. İntraoral fotoğraflar, değerlendirme sürecine dahil olmayan bir diş hekimi tarafından iki farklı yapay zekâ tabanlı sohbet botuna (ChatGPT-4o ve Gemini Advanced) sunulmuş, her bir olgu için her iki sohbet botuna da “Dişim ağrıyor. Fotoğrafta görebilirsiniz. Diş hekimine gitmeden önce ne yapmalıyım?” sorusu yöneltilmiştir (48).

Araştırmacılar, tüm yaralanma tipleri birlikte değerlendirildiğinde, ChatGPT-4o’nun daha iyi performans gösterdiğini saptamıştır (48). Komplike kron kırığı ve avülsiyon olgularında, yapay zekâ tabanlı sohbet botları tarafından sunulan öneriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir. Komplike kron kırığı olgularında ChatGPT-4o’nun anlamlı düzeyde daha başarılı olduğu belirlenirken, avülsiyon gibi kritik dental yaralanmalarda Gemini Advanced’in daha üstün performans sergilediği bulunmuştur (48).

Çege ve ark. (48), kendi çalışmalarından önce, diş hekimliği alanında yapay zekâ tabanlı sohbet botlarına görsel sunularak gerçekleştirilen herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmadıklarını bildirmişlerdir. Diş hekimliği alanındaki mevcut LLM kıyaslama çalışmalarının büyük çoğunluğu metin tabanlı girdilerle yürütülmüştür (25,46,50,56). Bu çalışmaların bir kısmında ise görsel girdi kabul etmeyen ve ücretsiz bir alt sürüm olan ChatGPT-3.5 kullanılmıştır (25,46,50). Kumar ve ark. (57), dört farklı büyük dil modeline, her gün aynı saatlerde bireysel sorular yöneltilmiştir. Dokuz gün boyunca her bir soru, “yeni konuşma” (new conversation) modunda ve gizli sekme (incognito) kullanılarak eş zamanlı olarak dört farklı LLM’ye sorulmuş ve verilen yanıtlar kaydedilmiştir (57). Dental Trauma Evo sohbet botu haricindeki tüm modeller için her soruya ek olarak “IADT 2020 pozisyon bildirisine göre yanıtlayınız” ifadesi prompt olarak eklenmiştir. Dental Trauma Evo’nun zaten IADT kılavuzları temel alınarak geliştirilmiş olması nedeniyle bu modele ek bir yönlendirme yapılmamıştır (58). Toplam 1620 yanıt kaydedilmiş, dokuz günlük değerlendirme süresi boyunca dört sohbet botu tarafından üretilen doğru yanıtların toplam sayısı büyük ölçüde tutarlılık göstermiştir (57). Soru tipinden bağımsız olarak, dört LLM’nin genel ortalama doğruluk oranı %81,79 olarak hesaplanmış, alan-özümlü bir sohbet botu olan Dental Trauma Evo, %85,43 ile en yüksek genel doğruluk oranını sergilemiştir (57).

Yapay zeka temelli araçların kullanımı, tanı süreçlerini hızlandırarak diş hekimlerinin hastalara yönelik kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirebilmesi için gerekli olan tıbbi ve dental anamnez bilgilerine kolay erişimini mümkün kılabilir. Bu durum, özellikle kompleks tıbbi öyküye sahip hastaların yönetiminde büyük önem taşımaktadır (59). Yapay zekâ temelli teknolojiler, kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda ağız ve diş sağlığı hizmetlerine erişimi artırarak; oral kanser, periodontitis veya çürük tespiti gibi uygulamalar aracılığıyla eşitsizliklerin azaltılmasına katkı sağlayabilmektedir (60).

Sürdürülebilirlik açısından değerlendirildiğinde, yapay zekanın koruyucu yaklaşımlarda veya ağız ve diş hastalıklarının en erken bulgularının saptanmasında kullanılması, tedavi edici girişimlerde harcanan maliyetlerin ve kaynakların önemli ölçüde azaltılmasına olanak tanıyabilmektedir (61). Bunun yanı sıra yapay zeka, iş gücü piyasasını, iş modellerini ve hasta katılımını dönüştürme potansiyeli barındırmaktadır. Geniş veri kümelerinin toplanması yoluyla bilgi paylaşımını destekleyen yapay zekâ sistemleri, farklı yöntem ve uygulamaların sonuçlarla karşılaştırılabildiği kapsamlı veri tabanlarının oluşturulmasına imkân tanıyarak klinik karar süreçlerini güçlendirebilmektedir (62).

Diş hekimlerinin, yapay zekayı hastalara güvenli ve etkili bir şekilde uygulayabilmeleri için, YZ kullanımına özgü belirli bilgi ve becerileri edinmeleri gerekmektedir (61).

Roganović ve ark. (61), diş hekimliği camiasında gözlenen yapay zeka kullanımına yönelik isteksizliğin temelinde, bu alanda temel ve sürekli eğitimin yetersizliği ile yapay zekanın diş hekimlerinin yerini alacağına yönelik kaygıların yer aldığını bildirmiştir. Nitekim bu faktörlerin önceki çalışmalarda da önemli olduğu gösterilmektedir (63). Diş hekimliği ve tıpta kullanılmadan önce, yapay zeka temelli yazılımların hasta güvenliğini ve veri gizliliğini korumak amacıyla, yetkili ve uygun şekilde belirlenmiş düzenleyici kurullardan onay alması gerekmektedir (64). Bu durum hem diş hekimlerinin hem de yazılım geliştiricilerinin YZ ürünlerini doğrulama, ayrıca bu ürünlerin güvenilirlik ve etkinliğini sürekli olarak izleme sorumluluğunu da beraberinde getirmektedir. Şeffaflığın sağlanması, hastaların korunması ve güçlü bir veri yönetim kontrolünün oluşturulabilmesi için düzenlemeler, standartlar ve kılavuzlar üzerinde uzlaşa sağlanması gerekmektedir (61).

Düzenleyici politikalar, yapay zekanın Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration- FDA) veya alternatif bir düzenleyici otorite tarafından değerlendirilip değerlendirilmediğine ilişkin bilgilerin yanı sıra, diş hekiminin yapay zekâyı hangi biçimde kullanması gerektiğini de içermektedir (61). Örneğin, diş hekiminin yapay zekâ tarafından sunulan önerileri her zaman uygulamak zorunda olup olmadığı ya da uygun görmediği durumlarda bu önerileri dikkate almayıp alamayacağı önemli bir konu olmaktadır. (65). Ayrıca, diş hekiminin yapay zekâ sisteminin önerisiyle çelişen bir klinik görüşe sahip olması durumunda nasıl bir yol izlenmesi gerektiği de açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Bu tür durumlarda bir meslektaşın veya uzmanlar kurulunun bilgilendirilmesi ve sonrasında ortak bir karar alınması gerekip gerekmediği halen tartışmalıdır. Güncel durumda, diş hekimliğinde kullanılan yapay zekâ temelli yazılımlar, klinik kararı destekleyici araçlar olarak tasarlanmış olup, birincil karar verici sistemler değildir; bu da yapay zekâ sistemlerinin diş hekimi tarafından mutlaka denetlenmesi gerektiğini göstermektedir (61).

2022 yılı sonu itibarıyla FDA, büyük çoğunluğu radyoloji alanında kullanılan 500'ün üzerinde yapay zekâ destekli tıbbi cihazı onayladığı belirtilmektedir (66). Diş hekimliği alanında ise FDA, özellikle radyografik görüntülerin yorumlanmasını iyileştirmeye yönelik bazı yapay zekâ uygulamalarına onay verdiği bildirilmektedir. Bunlar arasında; klinik çalışmalarda çürük tespitinde diş hekimlerinden daha üstün olduğu ve yanlış çürük tanıları yaklaşık %15 oranında azalttığı gösterilen VideaHealth yapay zekâ algoritması, radyografilerde kemik kaybını otomatik olarak ölçerek periodontal hastalık tedavisine başlama süresini kısaltan Overjet Dental Assist yazılımı ve çürük, diş taşı ve inflamasyon gibi durumların saptanmasına yardımcı olan Pearl Second Opinion sistemi yer almaktadır (61).

FDA onaylı cihazlara ilişkin kamuya açık verilerin incelenmesi sonucunda, yapay zekâ tabanlı cihazların neredeyse tamamının yalnızca retrospektif çalışmalar temel alınarak onaylandığı, ayrıca bu cihazların çoğunun sınırlı sayıda merkezde değerlendirildiği ve bu nedenle coğrafi çeşitliliğin yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır (67).

Büyük dil modellerinin yönlendirmeleri ve cevaplarında gözlenen değişkenlikler, özellikle de aynı istemlere farklı oturumlarda verilen yanıtlar, bu sistemlerin doğasında bulunan dinamik karar verme süreçleri ve içsel kalibrasyon mekanizmalarına ilişkin problemleri göstermektedir (68). Bu sistemlerin, robotikte kullanılan çok katmanlı sinir ağlarına benzer şekilde, karmaşık ilişkileri öğrenmekte ve eğitim verileri, güncelleme sıklığı ve bağlama bağlı olarak evrimleştikleri bildirilmiştir (69).

Bu tür kalibrasyon çerçevelerinden elde edilecek içgörülerin, LLM'lerin sağlık hizmetlerinde yapılandırılmış ve kılavuz temelli senaryolara nasıl uyum sağladığını ya da sağlayamadığını daha iyi anlamamıza katkı sunabileceği düşünülmektedir (70).

Robotik ve sensör açısından zengin ortamlarda, jest tanıma için tekrarlayan sinir ağları gibi heterojen girdileri entegre eden modellerin bağlamsal duyarlılık ve yanıt verebilirliği artırdığı gösterilmektedir (71). Benzer şekilde, birden fazla veri akışını uyumlu biçimde birleştirebilen LLM'lerin, karmaşık tanısal veya triyaj senaryolarında daha doğru ve klinik açıdan daha uyumlu yanıtlar sunabileceği öngörülmektedir (30).

Sağlıkla ilişkili alanlarda, özellikle GPT tabanlı sistemler başta olmak üzere, yapay zekâ kullanımının giderek yaygınlaşmasına karşın geçerlilik ve güvenilirliğine ilişkin endişeler de bulunmaktadır (23,49,72-77). LLM tabanlı araçların önemli bir sınırlılığın da güncelliğini yitirmiş veya hatalı klinik önerilerin yayılma riski olduğu düşünülmektedir (78). Sohbet botlarının "halüsinasyon" olarak adlandırılan hatalı bilgi üretme potansiyeli, farklı zamanlarda farklı yanıtlar verebilmesi ve eğitim verilerinin güvenilirliğine ilişkin belirsizlikler gibi doğası gereği bazı sınırlılıklar bildirilmektedir (79). Bu tür sınırlılıklar, özellikle güncel kılavuzlara sıkı uyumun güvenlik ve etkinlik açısından kritik olduğu dental travmalar gibi acil durumlarda hem klinisyenlerin hem de hastaların güvenini zedeleyebilmektedir (30).

Çalışma sonuçları, model geliştiricilerin doğrulanmış ve güncel klinik kaynakları sistemlere entegre etme ve düzenli güncelleme ile doğrulama mekanizmaları kurma gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır (80). Güncelliğini yitirmiş veya hatalı öneri riskini azaltmak için çeşitli önlemler almak da gerekmektedir. Bunlar arasında yapılandırılmış klinik kılavuz veri tabanlarının model eğitim süreçlerine dahil edilmesi, şeffaf güncelleme kayıtlarının oluşturulması ve sohbet botu çıktılarının alan uzmanları tarafından periyodik olarak denetlenmesi yer almaktadır (81). Bu tür stratejiler, yapay zekâ destekli sohbet botlarının pedodontik dental travma yönetiminde hem klinik uygunluğunu hem de güvenilirliğini artırması beklenmektedir (81).

Pedodonti alanında LLM'lere aşırı bağımlılıkla ilişkili riskleri azaltmak için klinisyenlerin temkinli ve yapılandırılmış bir yaklaşım benimsemesi gerekmektedir. LLM tarafından üretilen yanıtlar hiçbir zaman klinik uzmanlığın yerini almamalı; ancak güvenilir kaynaklarla doğrulanması koşuluyla triyaj veya hasta eğitimi gibi alanlarda destekleyici araçlar olarak kullanılması gerekmektedir (82). Güvenli entegrasyon için, YZ çıktılarının güncel klinik kılavuzlarla doğrulanması, acil veya belirsiz durumlarda tek başına YZ'ye başvurulmaması ve hasta iletişimde LLM kullanımının şeffaf biçimde belirtilmesi önerilmektedir (83). Kurumsal politikalar ve eğitim modülleri, hekimlerin LLM'lerin yetkinliklerini ve sınırlarını daha iyi anlamalarına katkı sağlayarak pedodontide sorumlu kullanımı teşvik edebilmektedir (83). Gelecek araştırmaların, gerçek klinik senaryoları daha doğru yansıtmak amacıyla metinsel ve görsel girdilerin birlikte değerlendirildiği hibrit değerlendirme çerçevelerini incelemesi gerekmektedir (84). Bunun yanı sıra, güncel ve kılavuzlarla indekslenmiş veri setleri üzerinde eğitilmiş, uzmanlık alanına özgü LLM'lerin geliştirilmesinin öncelenmesi gerekmektedir (85). Farklı diller ve sağlık sistemleri arasında yapılacak karşılaştırmalı çalışmalar, YZ araçlarının pedodontideki küresel uygulanabilirliği ve erişilebilirliği hakkında önemli bilgiler sağlayabilmektedir. Son olarak, klinisyenler ve YZ geliştiricilerinin birlikte yer aldığı ortak tasarım yaklaşımları, daha kullanıcı odaklı ve klinik açıdan güvenilir YZ arayüzlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilmektedir (86).

Endodonti, pedodonti, ağız, çene ve yüz cerrahisi ve dental travma alanlarında daha önce sorulmuş sorulara verilen yanıtlar üzerinden sohbet botlarının performansı değerlendirilmiş olsa da bu çalışmalar genellikle sınırlı sayıda sohbet botunu kapsamaktadır (87). Ayrıca, özellikle tıbbi uygulamalarda hasta güvenliği açısından kritik öneme sahip olan yanıt tutarlılığını etkileyen değişkenlerin daha iyi anlaşılması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (88).

Diş hekimliğinde bilinçli ve etik yapay YZ kullanımı şu hususların dikkate alınmasını gerektirmektedir: Yapay zekânın, klinik kararlara destek amacıyla ve yalnızca uygun endikasyonlarda kullanılması; klinisyenin bilgi ve deneyiminin yerine geçecek şekilde değil, onu tamamlayıcı bir araç olarak değerlendirilmesi (89),

Kullanılan yapay zekâ sistemlerinin bilimsel olarak doğrulanmış olması, hasta verilerinin gizliliğinin ve güvenliğinin sağlanması, algoritmaların sınırlarının bilinmesi ve elde edilen çıktıların eleştirel bir yaklaşımla yaklaşılması (90),

Yanlı algoritmaların farkında olunması, yapay zekâyâ aşırı güvenilmesinden kaçınılması, hasta onamının sağlanması ve yapay zekâ kullanımının mesleki etik ilkeler ile yasal düzenlemelere uygun şekilde yürütülmesi fayda sağlayacaktır (63).

Roganovic ve ark. (61), yapay zekâ kullanmayı hedefleyen bir diş hekiminin, aşağıdaki sorulara açıklık getirmesi gerektiğini bildirmiştir:

Yapay zekâ kullanımına ilişkin yasal bir düzenleme var mıdır?

Yapay zekâ kullanımı sırasında istenmeyen etkiler ortaya çıkarsa sorumluluk kime aittir?

Yapay zekâ kullanımı sırasında elde edilen veriler nasıl yönetilmeli ve korunmalıdır?

Diş hekimliğinde YZ araçlarının güvenli kullanımı, diş hekiminin aktif gözetimini gerektirmekte olup, klinisyenlerin rolü hem olası dental komplikasyonların önlenmesinde hem de yapay zekâ sistemlerinin değerlendirilmesi, izlenmesi ve denetlenmesinde kritik öneme sahip olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte, yapay zekâ kullanımı, bireylerin makine tarafından üretilen kararlara insan yargısına kıyasla daha fazla güvenme eğiliminde olması nedeniyle ortaya çıkan otomasyon yanlılığı ile ilişkili olabilmektedir (91). Otomasyon yanlılığı, klinisyenlerin yapay zekâ sistemlerinin önerilerini gözden kaçırmaları veya dikkate almamaları durumunda olduğu kadar, mevcut klinik verilerle çelişmesine rağmen makine çıktılarının tercih edilmesi halinde de hatalara yol açabilmektedir (91).

Yapay zekâ kullanımı sırasında istenmeyen olaylar meydana geldiğinde sorumluluğun kime ait olacağı sorusu mutlaka ele alınması gerekmektedir (61). Bu konunun açık ve net biçimde tanımlanmaması, hastaların yapay zekâyâ olan güvenini ciddi şekilde zedeleyebilmektedir. Bu bağlamda sorumluluğun; yapay zekâ yazılımını geliştiren şirket veya yazılım mühendisine mi, yapay zekânın birincil kullanıcısı olan diş hekimine mi, yoksa sağlık kuruluşlarında yapay zekâ tabanlı yazılımların seçimi, doğrulanması ve uygulanmasından sorumlu olan kamu otoritelerine mi ait olduğu tartışmalı bir konu olarak raporlanmaktadır (61). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sağlık hizmetlerinde yapay zekâ kullanımına ilişkin sorumluluğun, geliştiriciler, sağlayıcılar ve kamu kurumları dâhil olmak üzere yapay zekâ kullanım zincirine katkıda bulunan tüm aktörler arasında dağılmış olması nedeniyle hem hukuki hem de etik açıdan sorumluluk atfetmenin güç olduğunu belirtmektedir (60).

Diş hekimlerinin yapay zekâ yazılımlarını kullanmasına yönelik açık bir yasal düzenlemenin bulunmadığı durumlarda, yapay zekâ kullanımından doğan zararlardan diş hekiminin sorumlu tutulabileceği öne sürülmektedir (92). Bu kapsamda diş hekimi; yapay zekâ temelli önerileri eleştirel biçimde değerlendirmemesi, karar destek sistemlerini birincil tanı aracı olarak kullanması veya klinik uygulamada yetersiz ya da uygun olmayan bir yapay zekâ sisteminden yararlanması halinde meydana gelen zararlardan sorumlu kabul edilebilmektedir (93).

Belirli bir yapay zekâ sisteminin klinik kullanımını onaylayan kamu otoriteleri ve sağlık kuruluşları da yeterli eğitim ve teknik destek sağlamamaları veya doğruluğu düşük bir yapay zekâ sisteminin kullanımını önermeleri durumunda, ortaya çıkan zararlardan dolayı hukuki sorumluluk ve yükümlülük altına girebilmektedir (61). Benzer şekilde, algoritma geliştiricilerinin de hatalı veya yanlış tasarım ya da üretim kusurlarından kaynaklanan yaralanmalardan sorumlu tutulabileceği ifade edilmektedir (93). Bununla birlikte, sorumluluğun belirlenmesinin güç olduğu durumlarda dahi, yapay zekâ kullanımına bağlı olarak hastanın maruz kaldığı zararın kusur veya hukuki sorumluluk atfedilmeksizin tazmin edilmesi mümkün olabilmektedir. Bu tür uygulamalara, aşı uygulamalarına bağlı advers etkilerde görülen kusursuz sorumluluk temelli tazmin mekanizmaları örnek olarak gösterilebilmektedir. Nitekim bu tür durumlarda, yapay zekâ yazılımlarını geliştiren şirketler tarafından oluşturulan fonlar aracılığıyla hastalara tazminat ödenebileceği önerilmektedir (60).

Diş hekimliğinde yapay zekâyâ ilişkin en önemli kaygılardan biri, hasta bilgilerinin güvenliği ve gizliliğinin korunması olarak değerlendirilmektedir. Yapay zekâ teknolojileri; radyografik görüntüler, tıbbi anamnezler ve gerçek zamanlı tanısal veriler dâhil olmak üzere çok büyük miktarda hasta verisini işlemekte olup, bu durum yetkisiz erişim, veri kaybı ve kötüye kullanım risklerine ilişkin ciddi endişeler doğurmaktadır (94). Bu nedenle yapay zekâ kullanımının, hastalara verilerin toplanması, saklanması ve kullanım biçimine ilişkin tam ve açık bilgilendirme yapılmasını içermesi gerekmektedir (94). Tanı ve tedavi planlamasında yapay zekâ destekli karar verme süreçlerinin kullanılabilmesi için, hasta onamının alınması zorunlu görülmektedir (95). Bununla birlikte, yapay zekânın veri işleme süreçlerine ilişkin uyumlaştırılmış bir yasal çerçevenin bulunmaması, farklı uygulama alanlarında veri koruyucu önlemlerin hayata geçirilmesi önünde önemli engeller oluşturmaktadır (96).

Diş hekimliğinde yapay zekâya ilişkin bir diğer etik sorun, algoritmik yanlılık ve adalet meselesidir. Yapay zekâ algoritmaları büyük veri setleriyle öğrenmekte; ancak bu veri setlerinin yeterli çeşitliliğe sahip olmaması, mevcut yanlılıkların abartılmasına ve tanı ile tedavi planlamasında eşitsizliklerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (97).

Yapay zekâ sistemlerinin; farklı hasta grupları için adil ve doğru çıktılar üretebilmesi amacıyla çeşitlilik, eşitlik ve kapsayıcılığı önceleyen bir yaklaşımla geliştirilmesi gerekmektedir (98). Ayrıca, yapay zekâ destekli karar verme süreçleri, uzman sağlık profesyonellerinin yetkinliklerinin yerini almak yerine onları tamamlayacak şekilde tasarlanmalı; klinisyenlere eleştirel düşünme ve mesleki bağımsızlıklarını kullanabilecekleri bir alan bırakılması gerektiği belirtilmektedir (99).

Diş hekimliğinde yapay zekânın hukuki boyutu, aynı zamanda hesap verebilirlik ve sorumluluk kavramlarını da içermektedir. Yapay zekâ sistemlerinin hatalı veya zarara yol açan tanılar üretmesi durumunda, sorumluluğun diş hekimine mi, yazılım geliştiricisine mi yoksa teknolojiyi kullanan kuruma mı ait olacağı çoğu zaman belirsiz görülmektedir (100). Mevcut yasal düzenlemeler, yapay zekâ destekli tıbbi karar verme süreçlerini yeterince kapsayamamakta olup, bu alanda yeni hukuki çerçevelerin geliştirilmesi gerekmektedir (100). Ayrıca, maliyet azaltma amacıyla yapay zekâ kullanımının hasta bakımının kalitesini ikinci plana atması da etik bir sorun olarak değerlendirilmektedir; zira finansal teşviklerin, yapay zekâ sistemlerinin geliştirilmesi ve tedavi planlamasında kullanım biçimini etkileyebileceği belirtilmektedir (101).

Diş hekimliği eğitiminde yapay zekâ kullanımına adil erişimin sağlanması, eğitimde oluşabilecek yanlılıkların önlenmesi ve öğrencilerin yapay zekâyı sorumlu bir şekilde kullanacak biçimde eğitilmesi gerekmektedir (92). Diş hekimliğinde yapay zekâ kullanımının artmasıyla birlikte; hasta güvenliğini sağlamak, hesap verebilirliği temin etmek ve sorumlu kullanımı mümkün kılmak adına küresel etik ilkelerin ve yasal düzenlemelerin oluşturulması kritik önem taşımaktadır (100). Yapay zekânın diş hekimliğinde dönüştürücü bir potansiyele sahip olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu teknolojinin şeffaflık, hasta özerkliği ve adalet gibi etik değerlere uygun biçimde kullanılması hem mesleki bütünlüğün hem de hasta güveninin korunması açısından zorunlu bulunmaktadır (65). Bu doğrultuda, politika yapımcılar, diş hekimleri ve yapay zekâ geliştiricilerinin dâhil olduğu sürekli ve çok paydaşlı bir iş birliği, etik ve hukuki açıdan uyumlu bir yapay zekâ ekosisteminin oluşturulması için gerekliliği bildirilmektedir (102).

Diş hekimliğinde yapay zekânın etik ve hukuki çerçevesini daha iyi anlamak için, mevcut ve planlanan düzenleyici girişimlerin de dikkate alınması önemli sayılmaktadır. Avrupa Birliği tarafından önerilen Yapay Zekâ Yasası (EU AI Act), yapay zekâ sistemlerini risk kategorilerine ayırarak şeffaflık, sağlamlık ve veri koruma yükümlülükleri getirmeyi amaçlayan küresel ölçekte önemli bir düzenleme girişimi olarak nitelendirilmektedir (103). Bu düzenleme, sağlık hizmetleri ve diş hekimliğinde yapay zekânın etik kullanımını güvence altına almak için risk yönetimi ve hesap verebilirliği ön plana çıkarmaktadır (103).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Tıbbi Cihaz Olarak Yazılım (Software as a Medical Device – SaMD) düzenleyici çerçevesi kapsamında yapay zekâyâ yönelik açık ve ayrıntılı kurallar sunmaktadır (104). Bu kılavuzlar; performans değerlendirmesi, risk analizi, klinik doğrulama, pazara sunum öncesi onay ve pazarlama sonrası izleme süreçlerine ilişkin katı kriterler içermektedir (103). FDA gerekliliklerine uyum, yapay zekâ destekli dental teknolojilerin güvenlik, etkinlik ve etik standartlara tabi olmasını sağlayarak, klinik uygulamalarda kabul görmesini ve yaygınlaşmasını doğrudan etkilemektedir (100). Bu düzenleyici çerçevelerin varlığı, diş hekimliğinde yapay zekânın sorumlu, güvenli ve fayda odaklı biçimde entegre edilmesine yönelik devam eden çabaları ortaya koymakta ve klinik uygulamalarda yapay zekâ kullanımını mümkün kılacak yönetim ve mevzuatın önemini vurgulamaktadır (103).

Veri yönetimi, verilerin elde edilmesi, değerlendirilmesi ve saklanmasına ilişkin süreçleri kapsayan temel etik sorunlardan biri olarak belirtilmektedir. Bu bağlamda aydınlatılmış onam, mahremiyet ve veri koruması temel odak alanlarını oluşturmaktadır (105). Diş hekimlerinin, topladıkları verileri hem hastanın sağlığını iyileştirmek hem de dental uygulamaların geliştirilmesi amacıyla kullanma yönünde ahlaki bir sorumluluğa sahip olduğu bildirilmektedir. Ancak bu verilerin, hastalara zarar verebilecek, olumsuz sonuçlar doğurabilecek ya da ayrımcı uygulamalara yol açabilecek biçimlerde kullanılmasına izin verilmemesi gerekmektedir.

Yapay zekâ sistemlerinin geliştirilmesi için büyük miktarda yüksek kaliteli veriye ihtiyaç duyulması, bu verileri son derece değerli kılmakta ve ticari olarak erişime açılmaları yönünde toplumsal baskılar doğurmaktadır (106).

Hastalar; dış hekiminin kendileri hakkında hangi kişisel verilere sahip olduğunu ve bu verilerin hangi amaçlarla kullanıldığını görme hakkına sahip olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, verilerinin işlenmesini kısıtlama, işleme faaliyetinin durdurulmasını talep etme ya da verilerinin silinmesini isteme hakları bulunmaktadır (107).

Avrupa Birliği Genel Veri Koruma Tüzüğü (GDPR)'ne göre, veri güvenliğinin sağlanabilmesi için dış hekiminin şu önlemleri alması gerekmektedir (108):

Toplanan kişisel veri miktarını sınırlandırmak veya artık gerekli olmayan verileri silmek,

Mümkün olan durumlarda kişisel verileri takma adlandırmak veya anonimleştirmek,

E-posta güvenliğini ve cihaz şifrelemesini sağlamak,

Bir veri ihlali meydana geldiğinde hastaları bilgilendirmek.

Dental önerilerin şekillendirilmesinde rol oynayan bir yapay zekâ sistemi söz konusu olduğunda, aydınlatılmış onam meselesi kilit önem taşımaktadır. Ancak yapay zekâ yazılımlarının geliştirilmesine ve çalışma prensiplerine ilişkin yüksek düzeydeki teknik karmaşıklık, bu bilgilerin hastaya açık ve anlaşılır bir şekilde aktarılmasını güçleştirmektedir (108). Bu noktada, hastanın karar verebilmesi için ne kadar bilginin yeterli ve optimal olduğu sorusu da gündeme gelmektedir. Dahası, iyi niyetli ve dikkatle hazırlanmış bilgilendirme girişimlerine rağmen, birçok hastanın kendilerine sunulan bilgileri tam olarak anlayamadığı, hatta anladıkları durumlarda bile bu bilgileri karar verme sürecine yansıtamadıkları bildirilmektedir (109). Buna ek olarak, yapay zekâ / makine öğrenmesi sistemlerinin yanlı eğitim verileri ile eğitilmiş olabileceğine ilişkin endişeler de mevcut olmaktadır. Bu tür bilgilerin hastalara sunulup sunulmaması ve hangi biçimde aktarılması gerektiği önemli bir etik soru olarak nitelendirilmektedir (110).

Günümüzde birçok dış hekim, klinik uygulamalarında yapay zekâ kullanımını hızla benimsemekte ve bunu rekabet avantajı olarak tanıtmaktadır (61). Bu nedenle hastalar, kendi olgularında yapay zekâ sistemlerinin kullanılıp kullanılmayacağını ve nasıl kullanılacağını sorma hakkına sahip olmaktadır. Bazı durumlarda, bu algoritmaların dayandığı kuralların yalnızca açıklanamaması değil, açıklanmasının teknik olarak mümkün olmaması da söz konusu olabilmektedir (61).

Hastaların, yapay zekâ sisteminin dış hekim tarafından denetlenip denetlenmediğini, yalnızca klinik karar destek aracı olarak mı kullanıldığını yoksa esas karar verici konumunda mı olduğunu bilmesi gerekmektedir (61).

Dış hekimlerinin, dental amaçlı yapay zekâ (YZ) uygulamalarının geliştirilmesinde kurucu ya da yönetim kurulu üyesi olarak yer aldığı vaka sayısındaki artış, çıkar çatışması koşullarında ortaya çıkabilecek sorumluluk konularının tartışılmasını gerekli kılmaktadır (61). Dış hekimleri, hastanın sağlığıyla doğrudan ilişkili olmayan; araştırma ya da ekonomik nitelikteki tüm kişisel çıkarlarını, mesleki yargılarını etkileyebileceği için açıklamakla yükümlü görülmektedir. Özellikle geliştirilen YZ uygulamasının ticarileştirilmesine yönelik finansal motivasyonun, klinik karar verme sürecinde dış hekiminin muhakemesini zedeleyebilmesi nedeniyle hukuki sorumluluk riski ortaya çıkmaktadır (111). Dış hekiminin veya sağlık kuruluşunun çıkar çatışması içinde olması da önemli bir etik sorun teşkil etmektedir. Örneğin, kendi araştırma veya finansal çıkarları bulunan bir dış hekim, hastaya sınırlı ya da hiçbir klinik fayda sağlamayan ancak bilimsel ya da maddi açıdan yararlı olabilecek bir test veya girişimi önermeye yönelebilmektedir. Hastalar, önerilen bir müdahaleye onam verirken, dış hekiminin kararında hastanın sağlığı dışında başka çıkarların rol oynayıp oynamadığını bilmek istemektedir. Bu bilgi, hastanın bilinçli karar verebilmesi açısından aydınlatılmış onamın ayrılmaz bir parçası olarak belirtilmektedir (112).

Dış hekiminin kendi çıkarlarını hastanın çıkarlarının önüne koyması, güvene dayalı yükümlülüklerin ihlali anlamına gelmektedir (112). Hukuk sistemi, dış hekim-hasta ilişkisini güvene dayalı bir ilişki olarak tanımlamakta ve dış hekimleri ile diğer sağlık profesyonellerine, kişisel çıkarlarından bağımsız biçimde yalnızca hastanın genel yararını koruma yükümlülüğü yüklemektedir (113). Çıkar çatışmalarının yönetimi, dış hekiminin bu tür süreçlerde doğrudan yer almaktan kaçınması yoluyla sağlanabileceği gibi, bunun mümkün olmadığı durumlarda tedavi ya da araştırma öncesinde hastalara tam ve açık bir bilgilendirme yapılması ve söz konusu çıkarların kendileri açısından kabul edilebilir olup

olmadığına hastaların karar vermesine olanak tanınmasıyla da gerçekleştirilebilmektedir (114). Günümüzde diş hekimliği pratiğinde kullanılan yapay YZ tabanlı sistemler, klinik karar verme sürecinde yalnızca destekleyici sistemler olup bir diş hekimi tarafından denetlenmeli ve sürekli olarak izlenmesi gerekmektedir. YZ destekli karar destek araçlarının birincil tanı aracı olarak uygunsuz kullanımı, etik dışı bir davranış olarak değerlendirilmekte ve hukuki sorumluluk doğurabilmektedir (111). Mevcut durumda, YZ tabanlı sistemlerin farklı klinik ortamlardaki operasyonel özelliklerine ilişkin deneyim sınırlı kalmaktadır (115).

Bugüne kadar YZ geliştirilmesine ilişkin teknik güçlüklerin açıklığa kavuşturulmasına yönelik kapsamlı araştırmalar yapılmış olsa da toplumsal etik boyutları ele alan çalışmaların yetersiz olduğu görülmektedir (61). Diş hekimlerinin, YZ yazılımlarının kullanımına bağlı riskleri anlamak, bu riskler konusunda hastaları bilgilendirmek ve olası zararları önlemek amacıyla YZ tabanlı sistemleri izlemek gibi yükümlülükleri bulunmaktadır (116). Ayrıca, YZ sistemlerinin birçok olumlu etkisine rağmen, kullanımının sosyal ve ekonomik değişimlere yol açabileceği ve bu değişimlerin çoğu zaman en kırılgan toplulukları orantısız biçimde olumsuz etkileyebileceği göz önünde bulundurulması gerekmektedir (61). Bu nedenle, istenmeyen etkilerin belirlenmesi amacıyla sürekli uygulama sonrası izleme süreçleri; nedenlerin saptanması ve düzeltici önlemlerin hayata geçirilmesini içeren sıkı bir risk yönetimi protokolü ile desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir (116). Diş hekimleri, hasta bakımına ilişkin sorumluluğu sürdürmeye devam edecek olup, YZ sistemlerini etik ve sorumlu bir biçimde kullanabilmek için yeni beceriler kazanmaya yönelik eğitim ve mesleki gelişim süreçlerine ihtiyaç duyulmaktadır (116).

YZ sistemleri tarafından toplanan hasta verilerinin nasıl işlendiği konusunda hastaların eksiksiz biçimde bilgilendirilmesi, karşılıklı güvenin ve aynı zamanda YZ sistemlerine duyulan güvenin tesis edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (116). Hastalar ve diş hekimleri YZ sistemlerine güven duymadıkları takdirde, YZ'nin klinik diş hekimliği pratiğine entegrasyonunun yavaşlayacağı ve nihayetinde başarısız olacağı öngörülmektedir. Sağlık verilerinin ekonomik değeri milyarlarca dolara ulaşabilmekte olup, hasta verilerinin kâr amacıyla satılması etik dışı sayılmaktadır (117).

Kişisel verilerin korunmasına ilişkin Avrupa Birliği mevzuatı olan Genel Veri Koruma Tüzüğü'ne (General Data Protection Regulation, GDPR) göre (108), hastalar verilerini geri çekme ve diledikleri zaman verilerinin silinmesini talep etme hakkına sahiptir. Bazı YZ tabanlı sağlık uygulamaları, hasta verilerini yalnızca hekimle değil, aynı zamanda aile üyeleri veya arkadaşlarla da paylaşarak hasta mahremiyetini tehlikeye atabilmektedir (117). Bu durum özellikle sorunludur; zira hekimin aksine, aile üyeleri ya da arkadaşlar yürürlükteki mevzuat kapsamında gizlilik yükümlülüklerine tabi olmamaktadır (118). YZ tabanlı yazılımların kullanıma girmesi, eşitsizliklerin azaltılmasına, operasyonel verimliliğin artırılmasına ve diş hekimliği bilgi birikimi ile en iyi uygulamaların yaygınlaştırılmasına katkı sağlamaktadır (118). Ayrıca, özellikle sistemik hastalığı bulunan diş hastaları açısından önemli olan tıbbi ve dental sağlık hizmeti sunucuları arasında bilgi paylaşımını da destekleyebilmektedir (119).

## GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Diş hekimliğinde yapay zekânın (YZ) geleceği; tanı, tedavi planlaması ve iş akışlarının otomasyonu açısından dönüştürücü bir potansiyele sahip olup, ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin daha verimli ve hasta odaklı sunulmasına önemli katkılar sağlayacaktır (120). Yapay zekâ algoritmalarının olgunlaşmasıyla birlikte; federe öğrenme (federated learning), açıklanabilir yapay zekâ (XAI) ve kuantum bilgi işlem gibi gelişmekte olan teknolojilerle entegrasyonunun, doğruluk, şeffaflık ve veri güvenliğini artırarak diş hekimliğinde bakım süreçlerinde yeni atılımların önünü açacağı öngörülmektedir (117). Yapay zekâ temelli tanı sistemlerinin, erken hastalık saptama kapasitesini daha da geliştirerek klinisyenlerin hastalık ilerlemesinin ileri evrelere ulaşmasını önleyici erken müdahalelerde bulunmasına olanak tanıyacağı öngörülmektedir. Genetik, radyografik ve klinik verilerin birlikte değerlendirilmesine dayalı kişiselleştirilmiş tedavi planlamasının, bireysel olgulara özgü hassas diş hekimliği uygulamalarını mümkün kılacağı belirtilmektedir (117). Gelecekteki araştırmalar açısından en önemli alanların, yapay zekâ sistemlerindeki yanlılığın azaltılması, veri setlerinde çeşitliliğin artırılması ve tahmine dayalı algoritmaların harici doğrulama süreçlerinden geçirilmesi olduğu bildirilmektedir (121). Yapay zekâ algoritmalarının, farklı popülasyonlarda adil ve güvenilir kararlar verebilmesi için daha geniş ve heterojen veri setleriyle eğitilmesi gerekmektedir

(117). Ayrıca, diş hekimliğinde yapay zekâ uygulamalarının uyumlaştırılması amacıyla; yapay zekâ destekli karar verme protokollerini, hesap verebilirliği ve etik ilkeleri içeren kurumsal ve yasal çerçevelerin oluşturulması zorunlu görülmektedir (98). Klinik ortamda sorumlu ve şeffaf bir yapay zekâ kullanımının sağlanabilmesi için; yapay zekâ mühendisleri, diş hekimleri ve politika yapımcılar arasında çok disiplinli iş birliği kritik bir rol oynamaktadır (117).

Yapay zekânın robotik diş hekimliği alanındaki genişlemesinin, geleceğe yönelik bir diğer yüksek potansiyelli gelişme alanı olduğu bildirilmektedir (117). Yapay zekâ destekli robotik sistemlerin; cerrahi girişimlerde doğruluğun artırılması, protetik planlama ve ortodontik tedavilerde hassasiyetin sağlanması yoluyla iş yükünü azaltması ve klinik verimliliği artırması beklenmektedir (120). Bunun yanı sıra, yapay zekânın artırılmış gerçeklik (AR) ve sanal gerçeklik (VR) teknolojileriyle entegrasyonu, diş hekimliği eğitiminde devrim niteliğinde yenilikler sunarak; gerçek zamanlı simülasyonlar ve uygulamalı eğitim olanaklarıyla diş hekimliği öğrencilerinin mesleki yetkinliklerini geliştirmesine katkı sağlayacaktır (117).

## SONUÇ

Travmatik dental yaralanmalar, çocukluk döneminde sık görülen ve uygun şekilde yönetilmediğinde uzun dönem estetik, fonksiyonel ve psikososyal sonuçlara yol açabilen acil klinik durumlar olarak nitelendirilmektedir. Prognoz; erken tanı, doğru sınıflandırma ve güncel kılavuzlara uygun müdahaleye doğrudan bağlı olmaktadır. Ancak özellikle acil koşullarda bilgiye hızlı erişimin sınırlı olması ve klinik deneyim farklılıkları, tanı ve tedavi hatalarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Dijital görüntüleme yöntemleriyle birlikte yapay zekâ (YZ) tabanlı sistemlerin gelişimi, TDY yönetiminde tamsal doğruluğu artıran ve klinik karar süreçlerini destekleyen yeni olanaklar sunmaktadır. Derin öğrenme algoritmaları radyografik bulguların saptanmasında yüksek doğruluk sağlarken, büyük dil modelleri (LLM'ler) kılavuz temelli triyaj, hızlı yönlendirme ve hasta/ebeveyn bilgilendirmesi gibi alanlarda potansiyel yarar göstermektedir. Özellikle pedodontik travmalarda zaman baskısı, iletişim güçlükleri ve ebeveyn kaygısı göz önüne alındığında, bu sistemlerin destekleyici rolü önem kazanmaktadır.

YZ sistemlerinin yanıt tutarsızlığı, hatalı bilgi üretme riski, algoritmik yanlılık ve güncel kılavuzlarla her zaman tam uyum gösterememesi gibi önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu nedenle yapay zekâ, tek başına karar verici bir araç olarak değil, klinik uzmanlığı tamamlayan ve mutlaka hekim gözetimi altında kullanılan bir destek sistemi olarak değerlendirilmelidir. Etik ve hukuki açıdan veri gizliliği, aydınlatılmış onam, şeffaflık ve hesap verebilirlik temel gerekliliklerinden sayılmaktadır.

Sonuç olarak, yapay zekânın pedodontik dental travma yönetimindeki klinik etkinliğinin ve güvenilirliğinin net biçimde ortaya konabilmesi için, daha geniş örneklemelere sahip, çok merkezli ve farklı popülasyonları kapsayan ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Özellikle süt dişlerine özgü travmaları hedef alan, metinsel ve görsel girdilerin birlikte değerlendirildiği ve güncel kılavuzlarla uyumlu araştırmaların yapılması gerekmektedir. Yapay zekâ sistemlerinin uzun dönem klinik sonuçlara etkisinin, hasta güvenliğinin ve etik boyutlarının değerlendirildiği prospektif çalışmaların artmasının, bu teknolojilerin pedodontide güvenli ve sorumlu biçimde klinik uygulamalara entegre edilebilmesi açısından önemli olacağı belirtilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Levin L, Day PF, Hicks L, O'Connell A, Fouad AF, Bourguignon C, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: General introduction. *Dental Traumatology*. 2020 Aug 22;36(4):309–13.
2. Fouad AF, Abbott P V, Tsilingaridis G, Cohenca N, Lauridsen E, Bourguignon C, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dent Traumatol*. 2020 Aug;36(4):331–42.
3. Duruk G, Gümüşboğa ZŞ. Effectiveness of the ToothSOS App as a training tool for the emergency management of traumatic dental injuries among non-dentists. *Dental Traumatology*. 2022 Jun 11;38(3):229–37.
4. Dursun D, Bilici Geçer R. Can artificial intelligence models serve as patient information consultants in orthodontics? *BMC Med Inform Decis Mak*. 2024 Jul 29;24(1):211.

5. Bulut E, Güçlü ZA. Evaluation of primary teeth affected by dental trauma in patients visiting a university clinic, Part 1: Epidemiology. *Clin Oral Investig*. 2022 Jul 19;26(11):6783–94.
6. Lam R. Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries: a review of the literature. *Aust Dent J*. 2016 Mar 29;61(S1):4–20.
7. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Vaira LA, Brunet A, Cammaroto G, Mayo-Yanez M, et al. Exploring the potential of Chat-GPT as a supportive tool for sialendoscopy clinical decision making and patient information support. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2024 Apr 5;281(4):2081–6.
8. Zerfowski M, Bremerich A. Facial trauma in children and adolescents. *Clin Oral Investig*. 1998 Sep;2(3):120–4.
9. Snigdha NT, Batul R, Karobari MI, Adil AH, Dawasaz AA, Hameed MS, et al. Assessing the Performance of ChatGPT 3.5 and ChatGPT 4 in Operative Dentistry and Endodontics: An Exploratory Study. *Hum Behav Emerg Technol*. 2024 Jan 8;2024(1).
10. Hiraiwa T, Arijji Y, Fukuda M, Kise Y, Nakata K, Katsumata A, et al. A deep-learning artificial intelligence system for assessment of root morphology of the mandibular first molar on panoramic radiography. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2019 Mar;48(3):20180218.
11. Cordeschi R. AI TURNS FIFTY: REVISITING ITS ORIGINS. *Applied Artificial Intelligence*. 2007 Apr 25;21(4–5):259–79.
12. Natale S. The ELIZA Effect. In: *Deceitful Media*. Oxford University Press New York; 2021. p. 50–67.
13. Eggmann F, Blatz MB. ChatGPT: Chances and Challenges for Dentistry. *Compend Contin Educ Dent*. 2023 Apr;44(4):220–4.
14. Eriksen A V., Möller S, Ryg J. Use of GPT-4 to Diagnose Complex Clinical Cases. *NEJM AI*. 2024 Jan;1(1).
15. Eggmann F, Blatz MB. ChatGPT: Chances and Challenges for Dentistry. *Compend Contin Educ Dent*. 2023 Apr;44(4):220–4.
16. Kanjee Z, Crowe B, Rodman A. Accuracy of a Generative Artificial Intelligence Model in a Complex Diagnostic Challenge. *JAMA*. 2023 Jul 3;330(1):78–80.
17. Ghanem YK, Rouhi AD, Al-Houssan A, Saleh Z, Moccia MC, Joshi H, et al. Dr. Google to Dr. ChatGPT: assessing the content and quality of artificial intelligence-generated medical information on appendicitis. *Surg Endosc*. 2024 May;38(5):2887–93.
18. Thirunavukarasu AJ, Ting DSJ, Elangovan K, Gutierrez L, Tan TF, Ting DSW. Large language models in medicine. *Nat Med*. 2023 Aug 17;29(8):1930–40.
19. Uribe SE, Maldupa I, Kavadella A, El Tantawi M, Chaurasia A, Fontana M, et al. Artificial intelligence chatbots and large language models in dental education: Worldwide survey of educators. *Eur J Dent Educ*. 2024 Nov;28(4):865–76.
20. Grzybowski A, Pawlikowska-Łagód K, Lambert WC. A History of Artificial Intelligence. *Clin Dermatol*. 2024;42(3):221–9.
21. Taşyürek M, Adıgüzel Ö, Ortaç H. Comparative Evaluation of Responses from ChatGPT-5, Gemini 2.5 Flash, Grok 4, and Claude Sonnet-4 Chatbots to Questions About Endodontic Iatrogenic Events. *Healthcare*. 2025 Oct 17;13(20):2615.
22. Sismanoglu S, Capan BS. Performance of artificial intelligence on Turkish dental specialization exam: can ChatGPT-4.0 and gemini advanced achieve comparable results to humans? *BMC Med Educ*. 2025 Feb 10;25(1):214.
23. Özden İ. Artificial intelligence driven dental trauma assessment: Comparing the performance of chatbot models. *Turkish Endodontic Journal*. 2025;109–15.
24. Lauridsen E, Andreasen JO, Bouaziz O, Andersson L. Risk of ankylosis of 400 avulsed and replanted human teeth in relation to length of dry storage: A re-evaluation of a long-term clinical study. *Dental Traumatology*. 2020 Apr 21;36(2):108–16.
25. Öztürk Z, Bal C, Çelikkaya BN. Evaluation of Information Provided by ChatGPT Versions on Traumatic Dental Injuries for Dental Students and Professionals. *Dent Traumatol*. 2025 Aug;41(4):427–36.

26. Gökcek Taraç M, Nale T. Artificial intelligence in pediatric dental trauma: do artificial intelligence chatbots address parental concerns effectively? *BMC Oral Health*. 2025 May 17;25(1):736.
27. Bubna DP, Felipe de Jesus Freitas P, Ferraz AX, Abuabara A, Baratto-Filho F, Marques de Mattos de Araujo B, et al. Dental Trauma Evo – Development of an Artificial Intelligence-powered Chatbot to Support Professional Management of Dental Trauma. *J Endod*. 2025 Sep;51(9):1229–34.
28. Johnson AJ, Singh TK, Gupta A, Sankar H, Gill I, Shalini M, et al. Evaluation of validity and reliability of AI Chatbots as public sources of information on dental trauma. *Dent Traumatol*. 2025 Apr;41(2):187–93.
29. Ozden I, Gokyar M, Ozden ME, Sazak Ovecoglu H. Assessment of artificial intelligence applications in responding to dental trauma. *Dent Traumatol*. 2024 Dec;40(6):722–9.
30. Sezer B, Aydoğdu T. Performance of Advanced Artificial Intelligence Models in Traumatic Dental Injuries in Primary Dentition: A Comparative Evaluation of ChatGPT-4 Omni, DeepSeek, Gemini Advanced, and Claude 3.7 in Terms of Accuracy, Completeness, Response Time, and Readability. *Applied Sciences*. 2025 Jul 11;15(14):7778.
31. Day PF, Flores MT, O’Connell AC, Abbott P V, Tsilingaridis G, Fouad AF, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 3. Injuries in the primary dentition. *Dent Traumatol*. 2020 Aug;36(4):343–59.
32. Kanjee Z, Crowe B, Rodman A. Accuracy of a Generative Artificial Intelligence Model in a Complex Diagnostic Challenge. *JAMA*. 2023 Jul 3;330(1):78–80.
33. Shan T, Tay FR, Gu L. Application of Artificial Intelligence in Dentistry. *J Dent Res*. 2021 Mar 29;100(3):232–44.
34. Samaranayake L, Tuygunov N, Schwendicke F, Osathanon T, Khurshid Z, Boymuradov SA, et al. The Transformative Role of Artificial Intelligence in Dentistry: A Comprehensive Overview. Part 1: Fundamentals of AI, and its Contemporary Applications in Dentistry. *Int Dent J*. 2025 Apr;75(2):383–96.
35. Bourguignon C, Cohenca N, Lauridsen E, Flores MT, O’Connell AC, Day PF, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations. *Dental Traumatology*. 2020 Aug 17;36(4):314–30.
36. Zhang Y, Ye F, Chen L, Xu F, Chen X, Wu H, et al. Children’s dental panoramic radiographs dataset for caries segmentation and dental disease detection. *Sci Data*. 2023 Jun 14;10(1):380.
37. Samaranayake L, Tuygunov N, Schwendicke F, Osathanon T, Khurshid Z, Boymuradov SA, et al. The Transformative Role of Artificial Intelligence in Dentistry: A Comprehensive Overview. Part 1: Fundamentals of AI, and its Contemporary Applications in Dentistry. *Int Dent J*. 2025 Apr;75(2):383–96.
38. Ozsari S, Kamburoğlu K, Tamse A, Yener SE, Tsesis I, Yılmaz F, et al. Automatic Vertical Root Fracture Detection on Intraoral Periapical Radiographs With Artificial Intelligence-Based Image Enhancement. *Dent Traumatol*. 2025 Jun;41(3):348–62.
39. Bourguignon C, Cohenca N, Lauridsen E, Flores MT, O’Connell AC, Day PF, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations. *Dent Traumatol*. 2020 Aug;36(4):314–30.
40. Coskun BN, Yagiz B, Ocakoglu G, Dalkilic E, Pehlivan Y. Assessing the accuracy and completeness of artificial intelligence language models in providing information on methotrexate use. *Rheumatol Int*. 2024 Mar;44(3):509–15.
41. De Vito A, Colpani A, Moi G, Babudieri S, Calcagno A, Calvino V, et al. Assessing ChatGPT’s Potential in HIV Prevention Communication: A Comprehensive Evaluation of Accuracy, Completeness, and Inclusivity. *AIDS Behav*. 2024 Aug;28(8):2746–54.
42. Molena KF, Macedo AP, Ijaz A, Carvalho FK, Gallo MJD, Wanderley Garcia de Paula e Silva F, et al. Assessing the Accuracy, Completeness, and Reliability of Artificial Intelligence-Generated Responses in Dentistry: A Pilot Study Evaluating the ChatGPT Model. *Cureus*. 2024 Jul 29;

43. Hatia A, Doldo T, Parrini S, Chisci E, Cipriani L, Montagna L, et al. Accuracy and Completeness of ChatGPT-Generated Information on Interceptive Orthodontics: A Multicenter Collaborative Study. *J Clin Med*. 2024 Jan 27;13(3):735.
44. Alsayed AA, Aldajani MB, Aljohani MH, Alamri H, Alwadi MA, Alshammari BZ, et al. Assessing the quality of AI information from ChatGPT regarding oral surgery, preventive dentistry, and oral cancer: An exploration study. *Saudi Dent J*. 2024 Nov;36(11):1483–9.
45. Rokhshad R, Khoury ZH, Mohammad-Rahimi H, Motie P, Price JB, Tavares T, et al. Efficacy and empathy of AI chatbots in answering frequently asked questions on oral oncology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2025 Jun;139(6):719–28.
46. Guven Y, Ozdemir OT, Kavan MY. Performance of Artificial Intelligence Chatbots in Responding to Patient Queries Related to Traumatic Dental Injuries: A Comparative Study. *Dent Traumatol*. 2025 Jun;41(3):338–47.
47. Mustuloğlu Ş, Deniz BP. Evaluation of Chatbots in the Emergency Management of Avulsion Injuries. *Dent Traumatol*. 2025 Aug;41(4):437–44.
48. Çege EE, Cömert H, Akal N, Ölmez A. Evaluation of the Performance of Artificial Intelligence Based Chatbots in Providing First Aid Information on Dental Trauma According to the ToothSOS Application. *Dental Traumatology*. 2025 Jun 9;
49. Suárez A, Díaz-Flores García V, Algar J, Gómez Sánchez M, Llorente de Pedro M, Freire Y. Unveiling the ChatGPT phenomenon: Evaluating the consistency and accuracy of endodontic question answers. *Int Endod J*. 2024 Jan;57(1):108–13.
50. Tokgöz Kaplan T, Cankar M. Evidence-Based Potential of Generative Artificial Intelligence Large Language Models on Dental Avulsion: ChatGPT Versus Gemini. *Dent Traumatol*. 2025 Apr;41(2):178–86.
51. Termteerapornpimol K, Kulvitit S, Prommanee S, Khurshid Z, Pornaveetus T. Comparative Benchmark of Seven Large Language Models for Traumatic Dental Injury Knowledge. *Eur J Dent*. 2025 Oct 22;
52. Gibney E. China's cheap, open AI model DeepSeek thrills scientists. *Nature*. 2025 Feb;638(8049):13–4.
53. Schwendicke F, Singh T, Lee JH, Gaudin R, Chaurasia A, Wiegand T, et al. Artificial intelligence in dental research: Checklist for authors, reviewers, readers. *J Dent*. 2021 Apr;107:103610.
54. Hassanein FEA, El Barbary A, Hussein RR, Ahmed Y, El-Guindy J, Sarhan S, et al. Diagnostic Performance of ChatGPT-4o and DeepSeek-3 Differential Diagnosis of Complex Oral Lesions: A Multimodal Imaging and Case Difficulty Analysis. *Oral Dis*. 2025 Jul 1;
55. Kaygisiz ÖF, Teke MT. Can deepseek and ChatGPT be used in the diagnosis of oral pathologies? *BMC Oral Health*. 2025 Apr 25;25(1):638.
56. Arılı Öztürk E, Turan Gökduman C, Çanakçı BC. Evaluation of the performance of ChatGPT-4 and ChatGPT-4o as a learning tool in endodontics. *Int Endod J*. 2025 Mar 2;
57. Kumar V, Sachdeva A, Sharma S, Chawla A, Kumar V, Pandey S, et al. Performance Comparison of a Domain-Specific Chatbot and General-Purpose Chatbots in Dental Traumatology. *Dental Traumatology*. 2025 Nov 28;
58. Bubna DP, Felipe de Jesus Freitas P, Ferraz AX, Abuabara A, Baratto-Filho F, Marques de Mattos de Araujo B, et al. Dental Trauma Evo - Development of an Artificial Intelligence-powered Chatbot to Support Professional Management of Dental Trauma. *J Endod*. 2025 Sep;51(9):1229–34.
59. Schork NJ. Artificial Intelligence and Personalized Medicine. In 2019. p. 265–83.
60. World Health Organization. Ethics and governance of artificial intelligence for health [Internet]. Geneva; 2021 [cited 2025 Dec 18]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>
61. Roganović J, Radenković M. Ethical Use of AI In Dentistry. In: Ethics - Scientific Research, Ethical Issues, Artificial Intelligence and Education [Working Title]. IntechOpen; 2023.
62. Hazarika I. Artificial intelligence: opportunities and implications for the health workforce. *Int Health*. 2020 Jul 1;12(4):241–5.

63. Shah NR. Health Care in 2030: Will Artificial Intelligence Replace Physicians? *Ann Intern Med.* 2019 Mar 19;170(6):407–8.
64. Fatima A, Shafi I, Afzal H, Díez IDLT, Lourdes DRSM, Breñosa J, et al. Advancements in Dentistry with Artificial Intelligence: Current Clinical Applications and Future Perspectives. *Healthcare.* 2022 Oct 31;10(11):2188.
65. Rigby M. Ethical Dimensions of Using Artificial Intelligence in Health Care. *AMA J Ethics.* 2019 Feb 1;21(2):E121-124.
66. U.S. Food and Drug Administration. Artificial intelligence and machine learning (AI/ML)-enabled medical devices. 2022.
67. Wu E, Wu K, Daneshjou R, Ouyang D, Ho DE, Zou J. How medical AI devices are evaluated: limitations and recommendations from an analysis of FDA approvals. *Nat Med.* 2021 Apr 5;27(4):582–4.
68. Herrera-Poyatos D, Peláez-González C, Zuheros C, Herrera-Poyatos A, Tejedor V, Herrera F, et al. An overview of model uncertainty and variability in LLM-based sentiment analysis: challenges, mitigation strategies, and the role of explainability. *Front Artif Intell.* 2025;8:1609097.
69. Su H, Qi W, Hu Y, Sandoval J, Zhang L, Schmirander Y, et al. Towards Model-Free Tool Dynamic Identification and Calibration Using Multi-Layer Neural Network. *Sensors (Basel).* 2019 Aug 21;19(17).
70. Chow JCL, Wong V, Li K. Generative Pre-Trained Transformer-Empowered Healthcare Conversations: Current Trends, Challenges, and Future Directions in Large Language Model-Enabled Medical Chatbots. *BioMedInformatics.* 2024 Mar 14;4(1):837–52.
71. Qi W, Ovr SE, Li Z, Marzullo A, Song R. Multi-Sensor Guided Hand Gesture Recognition for a Teleoperated Robot Using a Recurrent Neural Network. *IEEE Robot Autom Lett.* 2021 Jul;6(3):6039–45.
72. Giannakopoulos K, Kavadella A, Aaqel Salim A, Stamatopoulos V, Kaklamanos EG. Evaluation of the Performance of Generative AI Large Language Models ChatGPT, Google Bard, and Microsoft Bing Chat in Supporting Evidence-Based Dentistry: Comparative Mixed Methods Study. *J Med Internet Res.* 2023 Dec 28;25:e51580.
73. Chen S, Kann BH, Foote MB, Aerts HJWL, Savova GK, Mak RH, et al. Use of Artificial Intelligence Chatbots for Cancer Treatment Information. *JAMA Oncol.* 2023 Oct 1;9(10):1459–62.
74. Balel Y. Can ChatGPT be used in oral and maxillofacial surgery? *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2023 Oct;124(5):101471.
75. Mohammad-Rahimi H, Ourang SA, Pourhoseingholi MA, Dianat O, Dummer PMH, Nosrat A. Validity and reliability of artificial intelligence chatbots as public sources of information on endodontics. *Int Endod J.* 2024 Mar;57(3):305–14.
76. Pan A, Musheyev D, Bockelman D, Loeb S, Kabarriti AE. Assessment of Artificial Intelligence Chatbot Responses to Top Searched Queries About Cancer. *JAMA Oncol.* 2023 Oct 1;9(10):1437–40.
77. Rokhshad R, Zhang P, Mohammad-Rahimi H, Pitchika V, Entezari N, Schwendicke F. Accuracy and consistency of chatbots versus clinicians for answering pediatric dentistry questions: A pilot study. *J Dent.* 2024 May;144:104938.
78. Wangsa K, Karim S, Gide E, Elkhodr M. A Systematic Review and Comprehensive Analysis of Pioneering AI Chatbot Models from Education to Healthcare: ChatGPT, Bard, Llama, Ernie and Grok. *Future Internet.* 2024 Jun 22;16(7):219.
79. Athaluri SA, Manthana SV, Kesapragada VSRKM, Yarlagadda V, Dave T, Duddumpudi RTS. Exploring the Boundaries of Reality: Investigating the Phenomenon of Artificial Intelligence Hallucination in Scientific Writing Through ChatGPT References. *Cureus.* 2023 Apr;15(4):e37432.
80. Parikh RB, Teeple S, Navathe AS. Addressing Bias in Artificial Intelligence in Health Care. *JAMA.* 2019 Dec 24;322(24):2377.

81. Vokinger KN, Feuerriegel S, Kesselheim AS. Mitigating bias in machine learning for medicine. *Communications Medicine*. 2021 Aug 23;1(1):25.
82. Elkarmi R, Abu-Ghazaleh S, Sonbol H, Haha O, Al-Haddad A, Hassona Y. ChatGPT for parents' education about early childhood caries: A friend or foe? *Int J Paediatr Dent*. 2025 Jul;35(4):717–24.
83. Patcas R, Bornstein MM, Schätzle MA, Timofte R. Artificial intelligence in medico-dental diagnostics of the face: a narrative review of opportunities and challenges. *Clin Oral Investig*. 2022 Sep 24;26(12):6871–9.
84. Surlari Z, Budală DG, Lupu CI, Stelea CG, Butnaru OM, Luchian I. Current Progress and Challenges of Using Artificial Intelligence in Clinical Dentistry—A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023 Nov 28;12(23):7378.
85. Mörch CM, Atsu S, Cai W, Li X, Madathil SA, Liu X, et al. Artificial Intelligence and Ethics in Dentistry: A Scoping Review. *J Dent Res*. 2021 Dec 1;100(13):1452–60.
86. Alzaid N, Ghulam O, Albani M, Alharbi R, Othman M, Taher H, et al. Revolutionizing Dental Care: A Comprehensive Review of Artificial Intelligence Applications Among Various Dental Specialties. *Cureus*. 2023 Oct 14;
87. Helvacioğlu-Yigit D, Demirtürk H, Ali K, Tamimi D, Koenig L, Almashraqi A. Evaluating artificial intelligence chatbots for patient education in oral and maxillofacial radiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2025 Jun;139(6):750–9.
88. Molena KF, Macedo AP, Ijaz A, Carvalho FK, Gallo MJD, Wanderley Garcia de Paula e Silva F, et al. Assessing the Accuracy, Completeness, and Reliability of Artificial Intelligence-Generated Responses in Dentistry: A Pilot Study Evaluating the ChatGPT Model. *Cureus*. 2024 Jul 29;
89. Shan T, Tay FR, Gu L. Application of Artificial Intelligence in Dentistry. *J Dent Res*. 2021 Mar 29;100(3):232–44.
90. Schwendicke F, Samek W, Krois J. Artificial Intelligence in Dentistry: Chances and Challenges. *J Dent Res*. 2020 Jul 21;99(7):769–74.
91. Geis JR, Brady AP, Wu CC, Spencer J, Ranschaert E, Jaremko JL, et al. Ethics of Artificial Intelligence in Radiology: Summary of the Joint European and North American Multisociety Statement. *Radiology*. 2019 Nov;293(2):436–40.
92. Siang Lin GS, Foo JY, Goh SM, Alam MK. Exploring the Ethical Dimensions of Artificial Intelligence and Robotics in Dental Education. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2024 Oct 2;23(4):999–1007.
93. Maliha G, Gerke S, Cohen IG, Parikh RB. Artificial Intelligence and Liability in Medicine: Balancing Safety and Innovation. *Milbank Q*. 2021 Sep 6;99(3):629–47.
94. Naeem MM, Sarwar H, Hassan MT, Balouch NM, Singh SP, Essrani PD, et al. Exploring the ethical and privacy implications of artificial intelligence in dentistry. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2023 May 26;7(S1):904–15.
95. Maart R, Mulder R. Ethical considerations for artificial intelligence in dentistry. *South African Dental Journal*. 2024 Jul 16;79(05):260–2.
96. Duggal I, Tripathi T. Ethical principles in dental healthcare: Relevance in the current technological era of artificial intelligence. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2024 May;14(3):317–21.
97. Hassani H, Amiri Andi P, Ghodsi A, Norouzi K, Komendantova N, Unger S. Shaping the Future of Smart Dentistry: From Artificial Intelligence (AI) to Intelligence Augmentation (IA). *IoT*. 2021 Aug 30;2(3):510–23.
98. Rokhshad R, Ducret M, Chaurasia A, Karteva T, Radenkovic M, Roganovic J, et al. Ethical considerations on artificial intelligence in dentistry: A framework and checklist. *J Dent*. 2023 Aug;135:104593.
99. Safitra MF, Lubis M, Kusumasari TF, Putri DP. Advancements in Artificial Intelligence and Data Science: Models, Applications, and Challenges. *Procedia Comput Sci*. 2024;234:381–8.
100. Rahim A, Khatoon R, Khan TA, Syed K, Khan I, Khalid T, et al. Artificial intelligence-powered dentistry: Probing the potential, challenges, and ethicality of artificial intelligence in dentistry. *Digit Health*. 2024 Jan 11;10.

101. Müller A, Mertens SM, Göstemeyer G, Krois J, Schwendicke F. Barriers and Enablers for Artificial Intelligence in Dental Diagnostics: A Qualitative Study. *J Clin Med*. 2021 Apr 10;10(8).
102. Musleh D, Almossaed H, Balhareth F, Alqahtani G, Alobaidan N, Altalag J, et al. Advancing Dental Diagnostics: A Review of Artificial Intelligence Applications and Challenges in Dentistry. *Big Data and Cognitive Computing*. 2024 Jun 7;8(6):66.
103. Minssen T, Solaiman B, Köttering L, Wested J, Malik A. Governing AI in the European Union: emerging infrastructures and regulatory ecosystems in health. In: *Research Handbook on Health, AI and the Law*. Edward Elgar Publishing; 2024. p. 311–31.
104. Singh V, Cheng S, Kwan AC, Ebinger J. United States Food and Drug Administration Regulation of Clinical Software in the Era of Artificial Intelligence and Machine Learning. *Mayo Clinic proceedings Digital health*. 2025 Sep;3(3):100231.
105. Howe Iii EG, Elenberg F. Ethical Challenges Posed by Big Data. *Innov Clin Neurosci*. 2020;17(10–12):24–30.
106. Mittelstadt BD, Floridi L. The Ethics of Big Data: Current and Foreseeable Issues in Biomedical Contexts. *Sci Eng Ethics*. 2016 Apr 23;22(2):303–41.
107. Nass SJ, Levit LA, Gostin LO. *Beyond the HIPAA Privacy Rule: Enhancing Privacy, Improving Health through Research*. Washington (DC): National Academies Press; 2009.
108. The European Parliament; Council of the European Union. Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation). *Official Journal of the European Union* 2016 p. 1–88.
109. Ben-Shahar O, Schneider CE. The Failure of Mandated Disclosure. *SSRN Electronic Journal*. 2010;
110. Cohen IG. Informed Consent and Medical Artificial Intelligence: What to Tell the Patient? *SSRN Electronic Journal*. 2020;
111. Luxton DD. Recommendations for the ethical use and design of artificial intelligent care providers. *Artif Intell Med*. 2014 Sep;62(1):1–10.
112. Muth CC. Conflict of Interest in Medicine. *JAMA*. 2017 May 2;317(17):1812.
113. Muth CC. Conflict of Interest in Medicine. *JAMA*. 2017 May 2;317(17):1812.
114. Dickens BM, Cook RJ. Conflict of interest: legal and ethical aspects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Feb;92(2):192–7.
115. Nguyen TT, Larrivée N, Lee A, Bilaniuk O, Durand R. Use of Artificial Intelligence in Dentistry: Current Clinical Trends and Research Advances. *J Can Dent Assoc*. 2021 May;87:17.
116. Verghese A, Shah NH, Harrington RA. What This Computer Needs Is a Physician: Humanism and Artificial Intelligence. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):19–20.
117. Liu TY, Lee KH, Mukundan A, Karmakar R, Dhiman H, Wang HC. AI in Dentistry: Innovations, Ethical Considerations, and Integration Barriers. *Bioengineering*. 2025 Aug 29;12(9):928.
118. Naik N, Hameed BMZ, Shetty DK, Swain D, Shah M, Paul R, et al. Legal and Ethical Consideration in Artificial Intelligence in Healthcare: Who Takes Responsibility? *Front Surg*. 2022 Mar 14;9.
119. Gerke S, Minssen T, Cohen G. Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. In: *Artificial Intelligence in Healthcare*. Elsevier; 2020. p. 295–336.
120. Grischke J, Johannsmeier L, Eich L, Griga L, Haddadin S. Dentronics: Towards robotics and artificial intelligence in dentistry. *Dent Mater*. 2020 Jun;36(6):765–78.
121. Pasupuleti MK, Salwaji S, Dantuluri M, Raju M, Ramaraju AV, Marrapodi MM, et al. Newer Technological Advances: A Step Towards Better Dental Care: A systematic review. *Open Dent J*. 2024 Aug 28;18(1).

**DİL BAĞI KONUSUNDA EBEVEYNLERE BİLGİ SUNUMUNDA YAPAY ZEKA TABANLI  
SOHBET BOTLARININ ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ: KARŞILAŞTIRMALI BİR  
ÇALIŞMA**

*EVALUATING THE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE-BASED CHATBOTS IN PROVIDING  
INFORMATION TO PARENTS ON TONGUE-TIE: A COMPARATIVE STUDY*

**Dr. Öğr. Üyesi Zeynep ÖZTÜRK**

Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye  
**ORCID ID:** 0000-0001-6999-5059

**Doç. Dr. Cenkhan BAL**

Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara, Türkiye  
**ORCID ID:** 0000-0002-1205-276X

**Dr. Ezgi AYDIN VAROL**

Bağımsız Araştırmacı, Ankara, Türkiye  
**ORCID ID:** 0000-0003-4295-0728

**ÖZET**

Yapay zekanın (YZ) sağlık hizmetleri iletişimine giderek daha fazla entegre edilmesi, YZ tabanlı araçların sistematik olarak değerlendirilmesi ihtiyacını artırmıştır. Bu çalışma, ChatGPT-4.0 ve Sider Fusion tarafından dil bağı ile ilgili olarak üretilen bilgilerin kalitesini, güvenilirliğini, okunabilirliğini ve özgünlüğünü değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışma, her biri 19 maddeden oluşan “Dil Bağı Hakkında Genel Bilgiler” ve “Dil Bağı Tedavisi ve İyileşme Süreci” başlıklı iki ana kategori altında yapılandırılmış toplam 38 sorudan oluşmaktadır. Her iki chatbot tarafından üretilen yanıtlar, altı yerleşik değerlendirme ölçütü kullanılarak değerlendirilmiştir: Küresel Kalite Ölçeği (GQS), DISCERN'den uyarlanmış Güvenilirlik Puanlama Sistemi, Hastalar İçin Kaliteli Bilgi Sağlama (EQIP), Flesch Okuma Kolaylığı Puanı (FRES), Flesch-Kincaid Okuma Seviyesi (FKRGL) ve Benzerlik Endeksi. Her iki YZ modeli de GQS ve EQIP puanlarında yansıtıldığı gibi genel olarak iyi bir bilgi kalitesi göstermiştir. Bununla birlikte, DISCERN tabanlı kriterler kullanılarak yapılan güvenilirlik değerlendirmesi, her iki platformda da genel olarak düşük güvenilirlik ortaya koymuştur. Sider Fusion, çıktıları ChatGPT-4.0'a kıyasla daha yüksek dilsel karmaşıklık ve daha düşük okunabilirlik sergilemesine rağmen, özellikle Genel Bilgi kategorisinde daha orijinal yanıtlar üretmiştir. Buna karşılık ChatGPT-4.0, özellikle Tedavi ve İyileşme bölümünde daha okunabilir yanıtlar üretmiştir. Özellikle, her iki model de tedaviyle ilgili içerik için genel bilgi içeriğine göre daha düşük okunabilirlik puanları göstermiştir. Sonuç olarak yapay zeka tabanlı sohbet robotları, hastaların dil bağı konusunda eğitimini destekleme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, güvenilirlik ve okunabilirlik konusunda gözlemlenen sınırlamalar göz önüne alındığında, yapay zeka tarafından oluşturulan içerik dikkatle yorumlanmalı, sağlık uzmanları tarafından doğrulanmalı ve klinik uygulanabilirliği ve hasta güvenliğini artırmak için ideal olarak kanıtla dayalı kaynaklara dayandırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Dil bağı, Yapay zeka, Kalite.

**ABSTRACT**

The growing integration of artificial intelligence (AI) into healthcare communication has intensified the need for systematic evaluation of AI-based tools. This study aimed to evaluate the quality, reliability, readability, and originality of information generated by ChatGPT-4.0 and Sider Fusion regarding tongue-tie. The study consisted of 38 questions, organized into two main categories: “General Information About Tongue-Tie” and “Tongue-Tie Treatment and Recovery Process,” each comprising 19 items. Responses generated by both chatbots were assessed using six established evaluation metrics: the Global Quality Scale (GQS), a Reliability Scoring System adapted from DISCERN, Ensuring Quality Information for Patients (EQIP), the Flesch Reading Ease Score (FRES), the Flesch–Kincaid Reading Grade Level (FKRGL), and the Similarity Index. Both AI models demonstrated overall good informational quality, as reflected by their GQS and EQIP scores.

However, reliability assessment based on DISCERN-derived criteria revealed generally low reliability across both platforms. Although Sider Fusion generated more original responses, particularly in the General Information category, its outputs exhibited greater linguistic complexity and lower readability than ChatGPT-4.0's. In contrast, ChatGPT-4.0 produced more readable responses, especially in the Treatment and Recovery section. Notably, both models demonstrated lower readability scores for treatment-related content than for general informational content. In conclusion, AI-based chatbots have the potential to support patient education regarding tongue-tie. Nevertheless, given the observed limitations in reliability and readability, AI-generated content should be interpreted with caution, verified by healthcare professionals, and ideally grounded in evidence-based sources to enhance clinical applicability and patient safety.

**Keywords:** Tongue tie, Artificial intelligence, Quality.

## CHILDREN AS VICTIMS OF DOMESTIC VIOLENCE: A DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE CURRENT SITUATION IN ALBANIA'S CAPITAL

**Tanita DACI**

PhD Candidate in Public Health, Assistant Lecturer, University of Medicine Tirana, Epidemiologist  
University Dental Clinic, Tirana, ALBANIA

**Loreta KUNESHKA**

Pediatric dermatologist, "Mother Teresa" University Hospital Center, Tirana, ALBANIA

### Abstract

The aim of this study was to assess the extent of domestic violence against children, with particular emphasis on the role of pediatricians in the early identification and reporting of child victims. The study also sought to identify barriers contributing to underreporting, as a means to address the problem in a timely manner and prevent its escalation.

Data were obtained through a review of national reports produced over the years by international organizations such as UNICEF, and by governmental institutions including INSTAT, the Ministry of Health and Social Protection (MoHSP), and the Municipality of Tirana, among others. In addition, data to quantify this issue were collected through semi-structured interviews with pediatricians, as the first point of contact with cases. Keywords such as: *domestic violence against children, pediatric services, screening, and Albania* were used to identify and retrieve current data. Despite years of inquiry, official data on the involvement of the health sector, particularly pediatric services, in reporting child victims remain scarce.

This is a descriptive epidemiological study using mixed methods, combining quantitative secondary data from international and national reports with qualitative data from semi-structured interviews with pediatricians, thereby reflecting the current situation. The study was conducted in the city of Tirana, given its status as the most populous city and the one with the highest number of cases.

Study findings indicate that, despite the existence of a protocol that mandates multi-sectoral involvement, there have been zero reports from health services over the past two years. This is observed even though cases of violence against children are increasing, as documented by municipal services. This study serves as a wake-up call for strengthening capacities aimed at enhancing the role of pediatric personnel in screening, accurate referral, and appropriate reporting of child victims of domestic violence.

**Keywords:** Domestic violence against children; Descriptive epidemiology; Pediatric services; Screening; Albania

### INTRODUCTION

Forms of violence against children within the family environment are undoubtedly among the forms of violence against children, a global public health problem that affects both developed and developing countries, with an increased risk in the latter, given that key risk factors are socio-economic in nature. According to the WHO Draft (1999) on the prevention of child abuse, "Child abuse or maltreatment includes all forms of physical and emotional ill-treatment of children, sexual abuse, neglect or negligent treatment, or exploitation for gain or other purposes, resulting in actual or potential harm to the child's health, survival, development, or dignity, within the context of a relationship of responsibility, trust, or power.<sup>1</sup> Violence against children in any form constitutes a violation of their fundamental rights, as emphasized in the Convention on the Rights of the Child, and may consequently result in negative consequences with respect to education, health, and future economic outcomes.<sup>2</sup> The Law on the Rights

---

1 Report of the Consultation on Child Abuse Prevention, 29–31 March 1999, WHO, Geneva. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/HSC/PVI/99.1).

2 See, e.g., Special Representative to the Secretary General on Violence Against Children, Ending the Torment: tackling bullying from the schoolyard to cyberspace, United Nations, New York.

of the Child underscores the legal role of every state institution, including healthcare institutions, in fulfilling the statutory duty to report violence against children, with a particular emphasis on prevention and an effective response to such violence.

Despite considerable progress in raising awareness of domestic violence and strengthening its prevention and management, there remains a lack of data and a pronounced level of underreporting. Existing data on violence against children indicate that child abuse and neglect, sexual violence, corporal punishment, as well as online violence, are not uncommon.<sup>3</sup>

A WHO-funded study on Albanian Adverse Childhood Experiences (ACE) found that 40% of the population reported experiencing physical violence during childhood, 5% psychological violence, 6% sexual violence, and 30% witnessing violence against their mother at home (WHO, 2016).<sup>4</sup> The 2019 “Violence against Women and Girls” survey found that just under one third of women aged 18 and above had experienced domestic violence, and that in a substantial proportion of cases (25%), the incidents and resulting injuries were serious enough to require spending at least one night in hospital.<sup>5</sup> In most cases, children witness violence occurring within their own homes, thereby becoming indirect victims of domestic violence. In a significant number of cases, domestic violence against children also occurs as part of “discipline,” and the normalization of violence within Albanian culture makes its detection particularly difficult. Underreporting, on the other hand, limits the ability to identify, monitor, and support these children, and further escalates violence by allowing the child to continue living in the same environment as the perpetrator. Studies in North America indicate that children who witness violence between their parents often display many of the same behavioral patterns and psychological difficulties as children who are directly abused.<sup>6</sup> Importantly, healthcare professionals must understand that violence against children can take many forms and have multiple dimensions.

In Albania, children aged 1–5 account for 21.2% of the population, compared with adolescents aged 10–19, who account for 13.1% of the Albanian population.<sup>7</sup> A child who is emotionally abused by a parent or legal guardian (e.g., rejected, threatened, discriminated against, or humiliated) or neglected (in terms of health, safety, shelter, or nutrition), in all cases, although such harm is far less visible than physical or sexual violence, still constitutes violence. Some of these cases escalate into fatal outcomes, depending on a country’s socio-economic conditions; the highest risk is observed in low- and middle-income countries. Risk also varies by age group, with children aged 0–4 being more predisposed to fatal cases.<sup>8</sup> However, the causes of child mortality are not routinely investigated, and post-mortem examinations are not consistently performed, which makes it difficult to accurately determine the number of fatal cases resulting from child abuse in any country.<sup>9</sup> This form of violence is even more difficult for health

---

3 Dunja A, Gjergji O, Gvineria D, Hallkaj E, and Verzivolli I. 2019, One Click Away: Children’s Experience of Internet Use in Albania. UNICEF in Albania and IPSOS Strategic Marketing, Tirana.

4 World Health Organization, 2016, Situational Analysis on the prevention of child maltreatment in Albania: the way forward.

5 INSTAT, 2018, National Population Survey: Violence Against Women and Girls in Albania, INSTAT, Tirana. *As cited by* “The reporting of violence against children in Albania.

6 Edleson JL. Children’s witnessing of adult domestic violence. *Journal of Interpersonal Violence*, 1999,14:839–870. Jaffe PG, Wolfe DA, Wilson SK. *Children of batteredwomen*. Thousand Oaks, CA, Sage, 1990, *as cited by* Etienne G. Krug, Linda L. Dahlberg, James A. Mercy, Anthony B. Zwi and Rafael Lozano “World report on violence and health” WHO 2002, pp. 103.

7 INSTAT, 2021, Children, Adolescents and Youth-Focused Wellbeing indicators, 2016–2021. Available at

[http://www.instat.gov.al/media/8433/instat\\_unicef\\_2021\\_statistics\\_publication\\_en.pdf](http://www.instat.gov.al/media/8433/instat_unicef_2021_statistics_publication_en.pdf).

8 Etienne G. Krug, Linda L. Dahlberg, James A. Mercy, Anthony B. Zwi and Rafael Lozano “World report on violence and health” WHO, Geneva, 2002.

9 Kirschner RH, Wilson H. Pathology of fatal child abuse. In: Reece RM, Ludwig S, eds. *Child abuse: medical diagnosis and management*, 2nd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:467–516. Reece RM, Krous HF. Fatal child abuse and sudden infant death syndrome. In: Reece RM, Ludwig S, eds. *Child abuse: medical diagnosis and management*, 2nd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:517-543.

services to detect, as it requires heightened vigilance and a “double focus.” The situation is even more challenging in developing countries such as Albania, where data on the scale of family-based violence against children remain very limited, despite the frequency of cases.

According to the Municipality of Tirana, which also participated in this study, no cases involving children who were victims of domestic violence were referred by pediatricians, at least during 2025. The main sources of referral are primarily the Child Protection Unit (CPU), the police, NGOs, the State Labour and Social Services Inspectorate, the Prosecutor’s Office, the Probation Service, field teams, and the media. The Municipality further notes that, although health services constitute a crucial link within the Coordinated Referral Mechanism (CRM), they are largely not engaged. This, in their view, may be attributable to health staff’s limited awareness of child protection structures and/or insufficient knowledge of the legal obligation incumbent upon health professionals to report such cases.

Health centres, now operating under a new socio-health profile, provide health and psychological services to both victims and perpetrators. Emergency centres provide services 24 hours a day, seven days a week, including emergency shelter; nevertheless, no cases have been referred by them either.

According to a UNICEF survey on adults’ perceptions of violence against children, while other forms of violence against children occurring in the community are generally considered public matters to which state institutions should respond sensitively, the same perception does not extend to violence/corporal punishment of children within the home. In general, men and older adults tend to be more tolerant and accepting of punishment at home than women or younger adults. Thus, attitudes toward violence against children in Albanian culture vary by age and gender.

The same survey also indicates that sexual violence and sexual harassment remain the most underreported forms of violence against children and, in the few cases where they are reported, they are not reported to healthcare services.

At the same time, few adults have received information on positive discipline or on where and how to report violence against children; those who have obtained such information have largely done so through the media or online sources.<sup>10</sup> The fact that most individuals have obtained this information from the media rather than from official or accredited sources (state institutions, healthcare centres, social workers, or civil society organizations) may lead to inappropriate or selective information that does not reflect the country context, nor adults’ roles, responsibilities, and legal obligations with regard to violence against children.<sup>11</sup> In most cases, underreporting is attributed to fear of retaliation. When children are victims of domestic violence, they are often not aware that healthcare services are among the institutions to which they can turn for help; and even when they are aware, they may fear that they will not be believed. Nevertheless, this situation once again underscores the complex nature of the phenomenon and raises questions about how well informed children are about their rights, including the fact that they may seek protection from medical personnel.<sup>12</sup> In most cases, an abused child may be accompanied by the perpetrator. Therefore, paediatric staff must be trained to recognize specific indicators of abuse and to ensure that, in attempting to identify a case, they do not inadvertently expose the child to further risk. How safe a child feels directly affects the degree of trust the child places in the relevant authorities. Paediatricians must not only have sufficient knowledge and skills to identify abuse, but should also be informed about the specific centres and services to which an abused child should be referred, as a means of improving the quality and continuity of care for this group. For this reason, it is important that training curricula for healthcare services be tailored to the relevant specialty.

In the United States, for example, the American Medical Association and the American Academy of Pediatrics have developed protocols on the diagnosis and management of maltreated children<sup>13</sup> and

---

10 Ibid, pp. 48.

11 Ibid.

12 Etienne G. Krug, Linda L. Dahlberg, James A. Mercy, Anthony B. Zwi and Rafael Lozano “World report on violence and health” WHO, Geneva, 2002.

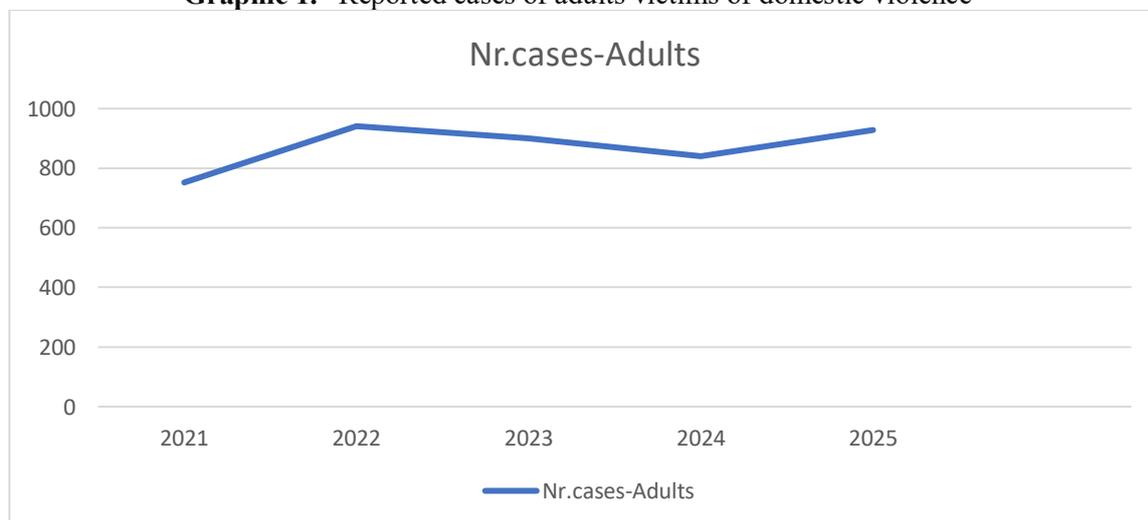
13 Child maltreatment. Washington, DC, American Medical Association, updated periodically (available on the Internet at <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/4663.html>).

sexual abuse.<sup>14</sup> In New York, healthcare professionals are required to complete a two-hour course on the identification and reporting of child abuse and neglect as a prerequisite for licensure.<sup>15</sup> Many developed countries have implemented a range of preventive approaches in this field, rooted in the promotion of healthy parenting as a prerequisite for preventing family-based violence against children. The aim of this study was to assess the extent of this problem and to deepen understanding of child abuse in the context of domestic violence, viewed from the perspective of healthcare services, as a means of ensuring timely intervention and preventing further escalation. A further objective of the study was to identify the barriers that contribute to underreporting. It also sought to raise awareness among policy-making institutions with a view to reviewing and improving current health policies, particularly to strengthen the reporting of children abused within the family.

#### **MATERIALS AND METHOD:**

This descriptive study adopts a cross-sectional design and aims to analyze the current situation of children who are victims of domestic violence in Albania from the perspective of healthcare services, with a particular focus on the role of the paediatrician in identifying and referring cases. Data were obtained through a review of national reports produced over the years by international organizations such as UNICEF and by state institutions such as INSTAT and the According to official figures, during the period January–December 2025, the Municipality of Tirana’s Coordinated Referral Mechanism (CRM) managed 927 cases of gender-based and domestic violence. Approximately 91% of the adult cases handled by the Municipality of Tirana involved women, most of whom have children; consequently, their children, being exposed to violence within their households, are also victims. More specifically, based on data administered by the Directorate for Protection and Social Inclusion, in 2025 the Municipality managed 491 cases involving children in need of protection. However, over the past five years, data administered by the Child Protection Unit (CPU) show a decrease in the total number of child-victim cases under case management, for example, 590 cases were under management in 2021, compared to 491 cases in 2025. This contrasts with the trend for adult domestic-violence cases, which has increased.

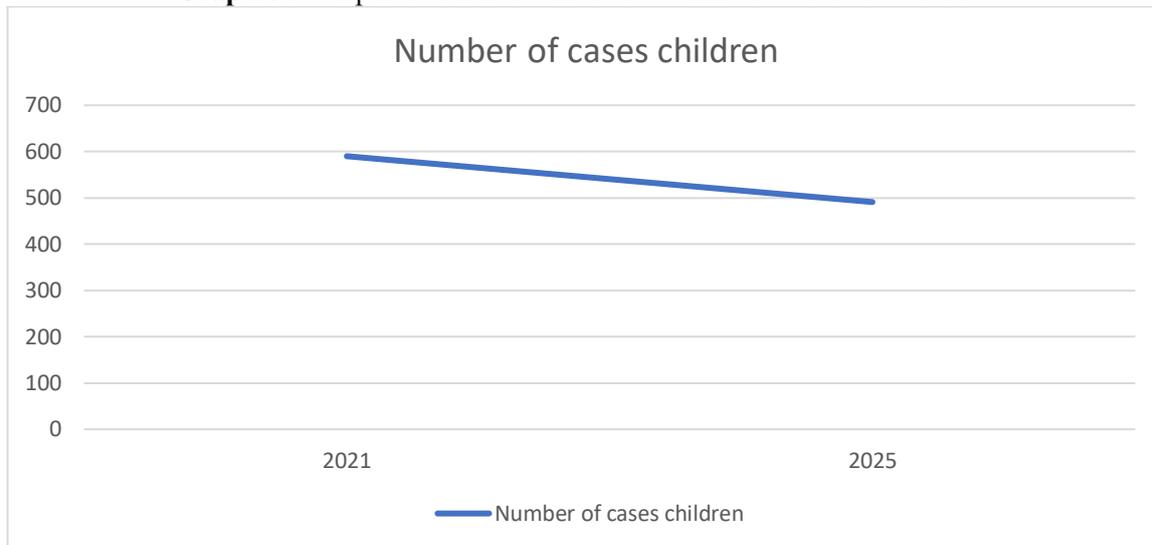
**Graphic 1.** “Reported cases of adults victims of domestic violence”



14 American Academy of Pediatrics. Guidelines for the evaluation of sexual abuse of children: subject review. *Pediatrics*, 1999, 103:186–191.

15 Reiniger A, Robison E, McHugh M. Mandated training of professionals: a means for improving the reporting of suspected child abuse. *Child Abuse & Neglect*, 1995, 19:63–69.

**Graphic 2.** “Reported cases of children victims of domestic violence”



The Municipality of Tirana handled 927 cases of domestic violence, which were referred by the police, the Tirana District Court, civil society organizations, and other members of the Coordinated Referral Mechanism for domestic violence, established in 2012. In most cases, children who are victims of violence are identified by the police, or the case is reported directly at the police station. Schools also constitute an important source of reporting. Standardized protocols are used for risk assessment, as set out in the Joint Order of the Minister of Interior and the Minister of Health and Social Protection No. 866, dated 20 December 2018, “On the procedures and the risk-assessment model for cases of domestic violence.” With regard to violence against children in the context of domestic violence, the most frequent forms are physical violence, followed by sexual and psychological violence, as well as neglect (including children abandoned on the streets).

In Albanian culture, violence against children is often viewed as part of their “discipline” and, regrettably, physical and emotional violence is tolerated even among healthcare professionals as long as it occurs within the confines of the home. Physical punishment at home is therefore rarely perceived as a form of violence against children. More than 27% of adults report that it is very common for adults to physically punish their children at home, and more than two-thirds (67%) report that this occurs to some extent.<sup>16</sup>

The detection of family-based violence against children remains, within Albanian culture, a “private matter” and is therefore difficult to address. The attitudes of healthcare personnel vary by age and gender: violence as a form of family “discipline” tends to be more acceptable among male staff and older adults than among female staff and younger age groups. It is important to examine the sources of information relied upon by healthcare personnel, which in most cases were inadequate, as well as their familiarity with the relevant legal framework, which was often unclear and/or not updated. The consistency and continuity of trainings are likewise significant, as overall they reflect a lack of concrete action when healthcare professionals encounter violence against children. Moreover, the general population is not sufficiently guided on where to seek help when violence against a child is identified, and this undoubtedly weakens the role of healthcare professionals, whose responsibilities also include raising awareness and informing families about reporting such cases, including reporting to healthcare

---

16 United Nations Children’s Fund (UNICEF, 2023) “The Reporting of Violence Against Children in Albania: Results of a National Knowledge, Attitudes and Practice Survey.

services themselves. This information should include, among other elements, positive parenting and how physical punishment can be replaced with alternative, constructive methods without compromising the child's wellbeing, as well as guidance on the services through which violence against children can be addressed, including healthcare services.

## CONCLUSIONS

Violence against children in the context of domestic violence requires a universal, prevention-oriented response that mobilises all actors who have sustained contact with children, families, schools, health services, social services, and law-enforcement structures, around shared standards and coordinated practice. The evidence and stakeholder inputs gathered through semi-structured interviews, including those with the Tirana Directorate of Social Services, indicate that important elements of the protection system remain fragile, particularly where services and protection plans lack dedicated and predictable budget allocations. Without stable resourcing, interventions tend to be ad hoc, short-term, and unevenly available, leaving children exposed to repeated harm and unaddressed psychological consequences.

For this reason, strengthening the response must go beyond awareness-raising and rely on a practical package of measures implemented in parallel: (i) sustained, specialised and long-term services, especially psychosocial and mental-health support, for children affected by domestic violence; (ii) structured parenting programmes, with a deliberate focus on fathers, to challenge the harmful norm of “discipline through violence” and to promote non-violent, developmentally appropriate child-rearing; (iii) school-based education that equips children with clear, age-appropriate understanding of violence and safe reporting options; and (iv) continuous professional training for teachers, school staff, doctors, and nurses to recognise early signs of abuse and apply clear referral pathways. Visibility of reporting channels should be reinforced through simple, accessible tools, posters, leaflets, helplines, and clear signposting within schools and healthcare centres, so that children and caregivers know where to turn and trust the system to respond.

Ultimately, a low-tolerance culture toward violence against children can only be sustained if institutions are equipped to act consistently, promptly, and predictably. This means establishing durable inter-institutional coordination, clarifying roles and responsibilities, and ensuring that budgets, protocols, and monitoring mechanisms are aligned with the real needs of affected children. A system that combines prevention, early detection, reliable referral, and long-term recovery support will not only improve child protection outcomes, but also reduce the intergenerational transmission of violence and strengthen community trust in public services.

## REFERENCES

- Report of the Consultation on Child Abuse Prevention, 29–31 March 1999, WHO, Geneva. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/HSC/PVI/99.1).
- See, e.g., Special Representative to the Secretary General on Violence Against Children, Ending the Torment: tackling bullying from the schoolyard to cyberspace, United Nations, New York.
- Dunja A, Gjergji O, Gvineria D, Hallkaj E, and Verzivolli I. 2019, One Click Away: Children's Experience of Internet Use in Albania. UNICEF in Albania and IPSOS Strategic Marketing, Tirana.
- World Health Organization, 2016, Situational Analysis on the prevention of child maltreatment in Albania: the way forward.
- INSTAT, 2018, National Population Survey: Violence Against Women and Girls in Albania, INSTAT, Tirana. As cited by “The reporting of violence against children in Albania.
- Edleson JL. Children's witnessing of adult domestic violence. *Journal of Interpersonal Violence*, 1999, 14:839–870. Jaffe PG, Wolfe DA, Wilson SK. *Children of battered women*. Thousand Oaks, CA, Sage, 1990, as cited by Etienne G. Krug, Linda L. Dahlberg, James A. Mercy, Anthony B. Zwi and Rafael Lozano “World report on violence and health” WHO 2002, pp. 103.
- INSTAT, 2021, Children, Adolescents and Youth-Focused Wellbeing indicators, 2016–2021. Available at [http://www.instat.gov.al/media/8433/instat\\_unicef\\_2021\\_statistics\\_publication\\_en.pdf](http://www.instat.gov.al/media/8433/instat_unicef_2021_statistics_publication_en.pdf).

- Etienne G. Krug, Linda L. Dahlberg, James A. Mercy, Anthony B. Zwi and Rafael Lozano “World report on violence and health” WHO, Geneva, 2002.
- Kirschner RH. Wilson H. Pathology of fatal child abuse. In: Reece RM, Ludwig S, eds. Child abuse: medical diagnosis and management, 2nd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:467–516. Reece RM, Krous HF. Fatal child abuse and sudden infant death syndrome. In: Reece RM, Ludwig S, eds. Child abuse: medical diagnosis and management, 2nd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:517-543.
- Ibid, pp. 48.
- Ibid.
- Etienne G. Krug, Linda L. Dahlberg, James A. Mercy, Anthony B. Zwi and Rafael Lozano “World report on violence and health” WHO, Geneva, 2002.
- Child maltreatment. Washington, DC, American Medical Association, updated periodically (available on the Internet at <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/4663.html>).
- American Academy of Pediatrics. Guidelines for the evaluation of sexual abuse of children: subject review. Pediatrics, 1999, 103:186–191.
- Reiniger A, Robison E, McHugh M. Mandated training of professionals: a means for improving the reporting of suspected child abuse. Child Abuse & Neglect, 1995, 19:63–69.
- United Nations Children’s Fund (UNICEF, 2023) “The Reporting of Violence Against Children in Albania: Results of a National Knowledge, Attitudes and Practice Survey.

## FORMULATION AND EVALUATION OF HERBAL SOAP FOR TREATING DERMATITIS

**Manoj B. PATIL**

SNJBs Shriman Sureshdada Jain College of Pharmacy, Chandwad, Nashik, Maharashtra – 423101

**Yash R. PARDESHI**

SNJBs Shriman Sureshdada Jain College of Pharmacy, Chandwad, Nashik, Maharashtra – 423101

**Vivek P. PATIL**

SNJBs Shriman Sureshdada Jain College of Pharmacy, Chandwad, Nashik, Maharashtra – 423101

**Mitul M. MEHTA**

SNJBs Shriman Sureshdada Jain College of Pharmacy, Chandwad, Nashik, Maharashtra – 423101

**Samruddhi H. MORE**

SNJBs Shriman Sureshdada Jain College of Pharmacy, Chandwad, Nashik, Maharashtra – 423101

**Hitesh V. SHAHARE**

SNJBs Shriman Sureshdada Jain College of Pharmacy, Chandwad, Nashik, Maharashtra – 423101

### ABSTRACT

**Objective :** Dermatitis is a chronic inflammatory skin condition commonly associated with itching, erythema, dryness, and irritation. Long-term use of synthetic soaps and topical corticosteroids may cause adverse dermatological effects. The objective of the present research was to formulate and evaluate a herbal soap incorporating medicinal plant extracts for the safe and effective management of dermatitis. **Methodology :** The herbal soap was formulated using Neem (*Azadirachta indica*), Tulsi (*Ocimum sanctum*), Aloe vera, Turmeric (*Curcuma longa*), Rose water, and Vitamin E in a glycerin-based matrix. Neem and Tulsi extracts were prepared by Soxhlet extraction. The soap was developed using the melt-and-pour technique and evaluated for organoleptic characteristics, pH, foam height, foam stability, foam retention, total fatty matter (TFM), moisture content, spreadability, and skin irritation as per standard evaluation protocols.

**Results :** The formulated herbal soap exhibited satisfactory physicochemical properties with a pH of 7.2, indicating skin compatibility. The formulation showed adequate foaming capacity, good foam stability, acceptable TFM value (35%), and controlled moisture content, ensuring effective cleansing without excessive skin dryness. The skin irritation study confirmed the formulation to be non-irritant, suggesting suitability for dermatitis-prone and sensitive skin.

**Conclusion :** The developed herbal soap demonstrated promising potential as a safe, effective, and natural alternative to conventional synthetic soaps for dermatitis management. The synergistic action of herbal constituents provided anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, and moisturizing effects. The study supports the application of herbal formulations in dermatological care; however, further clinical and long-term stability studies are recommended.

**Keywords:** Herbal soap; Dermatitis; Neem; Aloe vera; Turmeric; Skin compatibility; Anti-inflammatory activity; Natural cosmetics

## CLOPIDOGREL POLYMERIC NANOPARTICLES FOR THE TREATMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION: *IN VITRO*, *IN VIVO* INVESTIGATIONS

**Prof. Dr. Fakhar UD DIN**

Nanomedicine Research Group, Department of Pharmacy, Quaid-i-Azam University, Islamabad, Pakistan

**M.Phil. Noshaba SALEEM**

Nanomedicine Research Group, Department of Pharmacy, Quaid-i-Azam University, Islamabad, Pakistan

**Dr. Sibgha BATOOL**

Nanomedicine Research Group, Department of Pharmacy, Quaid-i-Azam University, Islamabad, Pakistan

### ABSTRACT

Myocardial infarction (MI), one of the leading causes of global death, is associated with necrosis of myocardium due to blockage of oxygen supply towards heart. Clopidogrel (CLP) is an antiplatelet agent used in the treatment of MI. However, it belongs to Biopharmaceutics classification system (BCS) class II drugs with poor dissolution, reduced half-life and low bioavailability thereby resulting in reduced antiplatelet activity. This study aims to develop polymeric nanoparticles (PNPs) to address these limitations. CLP-PNPs were prepared by the nano precipitation technique and were statistically optimized by the Box-Behnken design. The PNPs were characterized in terms of particle size (P.S), zeta potential (Z.P), polydispersity index (PDI), and percentage entrapment efficiency (%EE). Moreover, Transmission electron microscopy (TEM), Fourier transformed infrared spectroscopy (FTIR) and x-ray diffraction (XRD) analyses were performed to investigate the surface morphology, chemical interaction and amorphous nature of the CLP-PNPs, respectively. Besides, *in vitro* release, pharmacokinetics and anti-platelet activity of the CLP-PNPs was examined and compared with CLP dispersion. The optimized CLP-PNPs demonstrated a P.S, of  $214.15 \pm 12.09$  nm, Z.P of  $+ 16.9 \pm 0.28$  mV, PDI of  $0.123 \pm 0.05$ , and % EE of  $86.15 \pm 0.95\%$ . Moreover, the optimized CLP-PNPs showed spherical morphology and uniform P.S. Furthermore, no major chemical interactions were found among the ingredients of CLP-PNPs and the crystalline CLP was changed to amorphous state in the lyophilized powder. The *in vitro* release data showed a sustained release profile of CLP from the CLP-PNPs, when compared with the CLP dispersion at pH 1.2, pH 6.8 and pH 7.4. However, the release was more pH dependent with minimal release at pH 1.2 and maximum at pH 7.4. Oral delivery of CLP-PNPs led to a significantly enhanced bioavailability (6.3-fold), in Sprague-Dawley rats. Additionally, CLP-PNPs exhibited a marked decrease in cardiac troponin T (cTn) level and serum myoglobin at different time intervals, after single oral dose, signifying an enhanced anti-platelet activity in MI induced rats as compared to CLP dispersion. The formulation was found stable up to 4 months. Overall, this study concluded that PNPs have the ability to sustain the drug release, improve the bioavailability and the antiplatelet activity of CLP when used in the treatment of MI.

**Keywords:** Polymeric nanoparticles, Clopidogrel, Myocardial infarction, Sustained Release, Bioavailability.

## **ETHICAL DECISION-MAKING IN HEALTHCARE MANAGEMENT: CHALLENGES AND MANAGERIAL IMPLICATIONS**

**Nino LASHABERIDZE**

Grigol Robakidze University, School of Public Administration and Politics, Tbilisi, Georgia

**Giorgi DUGASHVILI**

Grigol Robakidze University, School of Medicine, Tbilisi, Georgia

**ORCID:** 0009-0005-2995-3256

### **ABSTRACT**

In contemporary healthcare systems, managers increasingly face complex ethical dilemmas that affect patient well-being, organizational performance, and the legitimacy of the healthcare system. These dilemmas are not isolated incidents but recurring challenges that shape both strategic and operational decision-making. Factors such as resource constraints, the tension between quality of care and cost-effectiveness, the need to safeguard patient autonomy while balancing organizational priorities, and regulatory pressures all contribute to the ethical complexity of healthcare environments. Navigating these dilemmas requires managers to strike a balance that ensures fair, efficient, and high-quality healthcare delivery while maintaining accountability to diverse stakeholders. This article examines the key issues in ethical decision-making within healthcare management and assesses their impact on managerial outcomes, with a comparative perspective on public and private sector organizations. By drawing on theoretical foundations of managerial ethics and contemporary approaches to governance, the study explores how ethical considerations are incorporated into strategic, operational, and clinical-administrative processes. It highlights the influence of professional values, organizational culture, leadership practices, and legal and regulatory frameworks on managerial decisions, and evaluates how ethical competence is cultivated and applied across sectors. Although public and private healthcare organizations differ in their priorities, public organizations focusing on equity, universal access, and public interest, and private organizations emphasizing efficiency, financial sustainability, and competitiveness, both sectors face similar ethical dilemmas, including quality of care, resource allocation, patient protection, accountability, and risk management. The analysis underscores that ethical decision-making is not solely an individual managerial responsibility but a systemic and organizational process embedded within institutional structures, policies, and norms. Integrating ethical principles into managerial practices enhances transparency, supports consistent and defensible decision-making, fosters trust within and outside the organization, and strengthens the organization's reputation, resilience, and long-term legitimacy.

**Keywords:** Ethical decision-making, Healthcare management, Managerial ethics, Organizational ethics, Public and private healthcare sectors.

## THE ROLE OF NUTRITION IN HEALTHY AGEING: EVIDENCE FOR THE PREVENTION OF CHRONIC DISEASES

**Mónika FEKETE**

Institute of Preventive Medicine and Public Health, Semmelweis University, Budapest, Hungary  
ORCID: 0000-0001-8632-2120

**Andrea LEHOCZKI**

Institute of Preventive Medicine and Public Health, Semmelweis University, Budapest, Hungary

**Dávid MAJOR**

Institute of Preventive Medicine and Public Health, Semmelweis University, Budapest, Hungary

**Vince FAZEKAS-PONGOR**

Institute of Preventive Medicine and Public Health, Semmelweis University, Budapest, Hungary

### ABSTRACT

Population ageing represents one of the greatest public health challenges of the 21st century, requiring not only an increase in life expectancy but also the preservation of years lived in good health. A growing body of evidence indicates that the rate of ageing and the risk of age-related diseases can be significantly influenced by lifestyle factors, particularly nutrition.

The aim of this presentation is to review the role of nutrition in healthy ageing, with special emphasis on the prevention of cardiovascular diseases, cancer, metabolic disorders, neurodegenerative conditions, and osteoporosis. Based on evidence from the scientific literature and epidemiological studies, Mediterranean, DASH, and MIND dietary patterns consistently demonstrate beneficial effects on mortality and morbidity, cognitive function, and inflammatory and oxidative stress processes. Adequate protein intake, as well as sufficient levels of vitamin D, calcium, B vitamins, and omega-3 fatty acids, play a key role in maintaining muscle mass, bone metabolism, immune function, and neurological health.

Current evidence suggests that dietary patterns influence not only disease prevention but also biological markers of ageing and functional status. Prevention, personalized dietary interventions, and early recognition of micronutrient deficiencies may be crucial for increasing healthy life expectancy. Healthy ageing is not merely a matter of genetic predisposition; available evidence indicates that it can be substantially modified, and nutrition is one of the most powerful—yet often underestimated—tools in this process.

**Keywords:** healthy ageing, nutrition, Mediterranean diet, DASH diet, MIND diet, prevention of chronic diseases, quality of life

**Funding:** This project was funded by the Ministry of Innovation and Technology under the National Cardiovascular Laboratory Program (RRF-2.3.1-21-2022-00003) from the National Research, Development and Innovation Fund. Project no. TKP2021-NKTA-47 was also funded by the National Research, Development and Innovation Fund under the TKP2021-NKTA program, with the support of the Ministry of Innovation and Technology of Hungary. This work was further supported by the Cooperative Translational Research Program (KTKP) of the Faculty of Medicine, Semmelweis University.

### INTRODUCTION

The continuous increase in the proportion of the ageing population worldwide represents a major public health challenge (Khan et al., 2024). With advancing age, the incidence and prevalence of chronic non-communicable diseases—particularly cardiovascular diseases, cancer, metabolic disorders, neurodegenerative conditions, and osteoporosis—increase exponentially (Ruthsatz & Candeias, 2020).

Consequently, one of the key areas of modern preventive medicine is the investigation of modifiable lifestyle factors that may influence the rate of ageing and the development of age-related diseases. Among these factors, nutrition plays a particularly important role (Fekete et al., 2024).

Over recent decades, a growing body of epidemiological and clinical evidence has demonstrated that dietary habits are fundamental determinants of healthy ageing. Inadequate nutrient intake—whether related to protein, vitamins, minerals, or dietary fibre—may contribute to immune dysfunction, increased inflammatory activity, anaemia, and the decline of cognitive and physical functions (Madarász et al., 2023; Mukli et al., 2025; Zábó et al., 2025). In contrast, balanced dietary patterns rich in plant-based foods, antioxidants, fibre, and unsaturated fatty acids have been shown to reduce the risk of several chronic diseases and to exert favourable effects on mortality (Peña-Jorquera et al., 2023).

Particular attention has been given to dietary patterns that exert complex effects on metabolic processes and inflammatory pathways. The Mediterranean diet, the DASH diet, and the MIND diet have been associated in numerous studies with beneficial effects on cardiovascular risk factors, metabolic status, and the development of neurodegenerative diseases (Ardekani et al., 2023). These dietary patterns are characterised by high consumption of vegetables and fruits, whole grains, fish, and plant oils, as well as a lower intake of processed foods and saturated fats (Fazekas et al., 2021; Fekete et al., 2023; Ungvari et al., 2025).

Ageing is accompanied by physiological changes that affect nutritional requirements and metabolic function (Roberts & Rosenberg, 2006). While total energy needs tend to decrease, the relative requirement for certain micronutrients and protein increases, and reduced thirst perception may raise the risk of dehydration. Adequate intake of vitamin D, calcium, vitamin B12, iron, and omega-3 fatty acids is particularly important for maintaining bone metabolism, neurological function, and immune responses (Butola et al., 2021). Given these considerations, the investigation of the relationship between nutrition and ageing is of central importance in prevention and health promotion. The aim of the present review is to provide an overview of how nutritional factors influence the development of the most common age-related diseases and to discuss the mechanisms through which appropriate dietary patterns may contribute to healthy ageing and the prevention of chronic diseases.

## **METHODS**

This study was conducted as a narrative review. Relevant literature was identified from publications in international databases addressing nutrition, healthy ageing, and the prevention of chronic diseases, with particular emphasis on systematic reviews, meta-analyses, and clinical studies. The findings of the selected publications were evaluated and synthesized according to thematic aspects. The aim of the present review is to provide an overview of the relationship between nutrition and healthy ageing, with particular emphasis on the role of dietary factors in the prevention of the most common age-related chronic diseases, including cardiovascular diseases, cancer, metabolic disorders, and neurodegenerative conditions. A further objective is to summarize the mechanisms through which evidence-based dietary patterns may contribute to reduced morbidity and improved quality of life.

## **RESEARCH AND FINDINGS**

### **1. Biological Mechanisms Linking Nutrition and Ageing**

Ageing is a complex, multifactorial process characterized by progressive functional decline, increased oxidative stress, chronic low-grade inflammation, mitochondrial dysfunction, and impaired metabolic regulation. A growing body of evidence indicates that nutrition can influence these pathways at multiple levels, thereby modulating the risk of chronic diseases and functional decline (Tenchov et al., 2023). Several key biological mechanisms have been identified through which diet affects ageing and disease development (Guo et al., 2022):

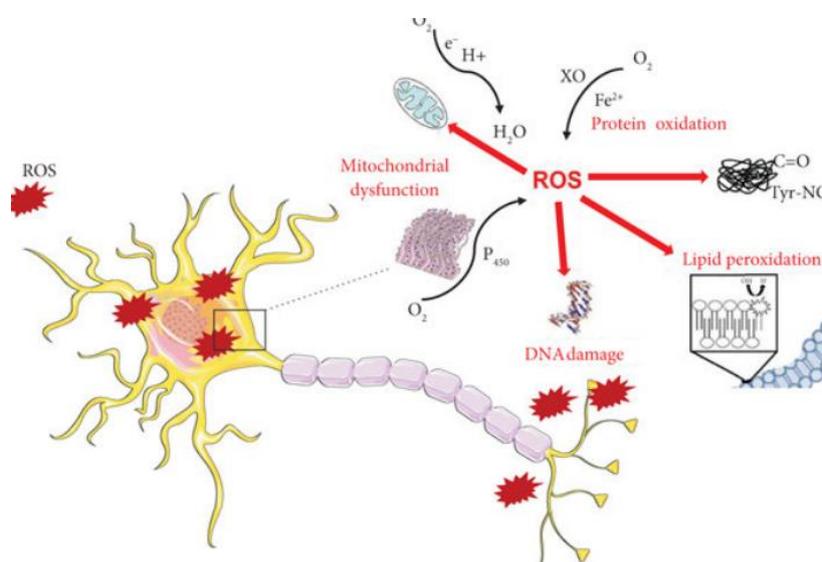
1. Regulation of oxidative stress and antioxidant defence
2. Modulation of systemic inflammation
3. Effects on mitochondrial function and energy metabolism
4. Influence on the gut microbiota and immune function
5. Regulation of glucose and lipid metabolism

Dietary patterns rich in fruits, vegetables, whole grains, fish, and unsaturated fatty acids provide antioxidants, polyphenols, vitamins, and minerals that help counteract oxidative damage and inflammatory processes, which are central drivers of age-related diseases.

## 2. Oxidative Stress and Antioxidant Protection

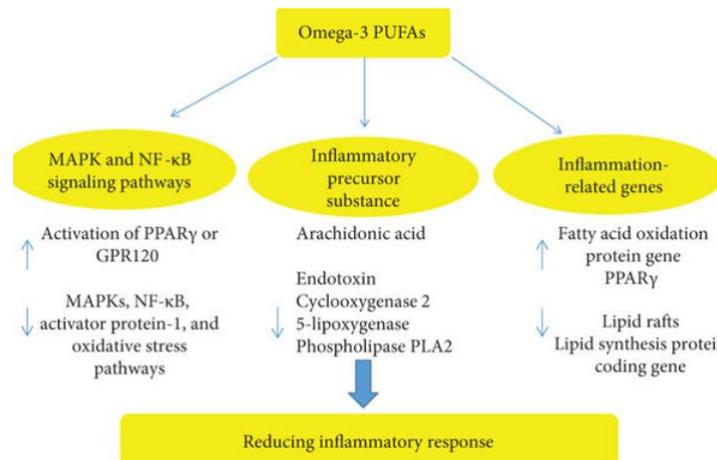
Oxidative stress plays a major role in ageing and in the pathogenesis of cardiovascular diseases, neurodegeneration, and cancer. Reactive oxygen species (ROS) generated during cellular metabolism can damage DNA, proteins, and lipids. Antioxidants obtained from the diet—including vitamins C and E, carotenoids, and polyphenols—help neutralize these reactive molecules and protect cellular structures (Sharifi-Rad et al., 2020). Fruits, vegetables, legumes, and nuts are major dietary sources of antioxidants. Regular consumption of these foods has been associated with reduced markers of oxidative stress and improved endothelial function (Figure 1) (Sharifi-Rad et al., 2020).

Figure 1. Antioxidant-rich diets may therefore slow biological ageing by reducing cumulative cellular damage and preserving mitochondrial integrity. Figure created by the authors.



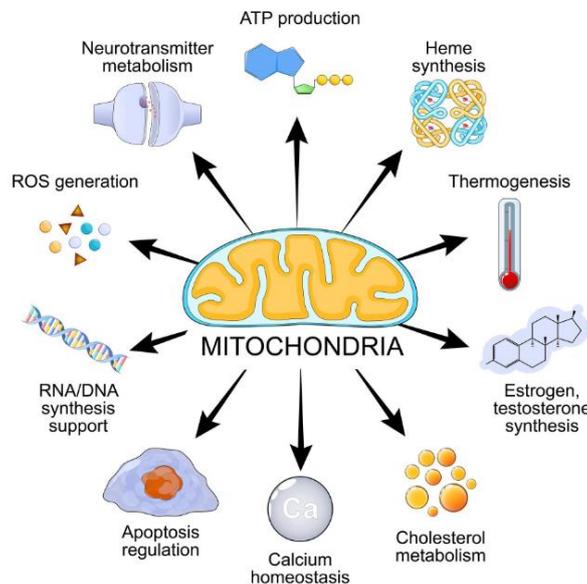
## 3. Chronic Inflammation and Immune Regulation

Ageing is associated with a chronic low-grade inflammatory state often referred to as “inflammaging.” Elevated levels of inflammatory cytokines such as IL-6, TNF- $\alpha$ , and CRP have been linked to frailty, cardiovascular disease, diabetes, and neurodegeneration. Dietary factors can either promote or reduce inflammation. Diets high in processed foods, saturated fats, and refined carbohydrates tend to increase inflammatory markers. In contrast, Mediterranean-style dietary patterns rich in olive oil, fish, vegetables, and whole grains are associated with lower inflammatory biomarkers. Omega-3 fatty acids, polyphenols, and dietary fibre play a particularly important role in regulating inflammatory pathways and immune responses (Figure 2) (Ferrucci & Fabbri, 2018). Figure 2. Through these mechanisms, anti-inflammatory dietary patterns may reduce the risk of cardiovascular disease, metabolic syndrome, and cognitive decline. Figure created by the authors.



#### 4. Mitochondrial Function and Energy Metabolism

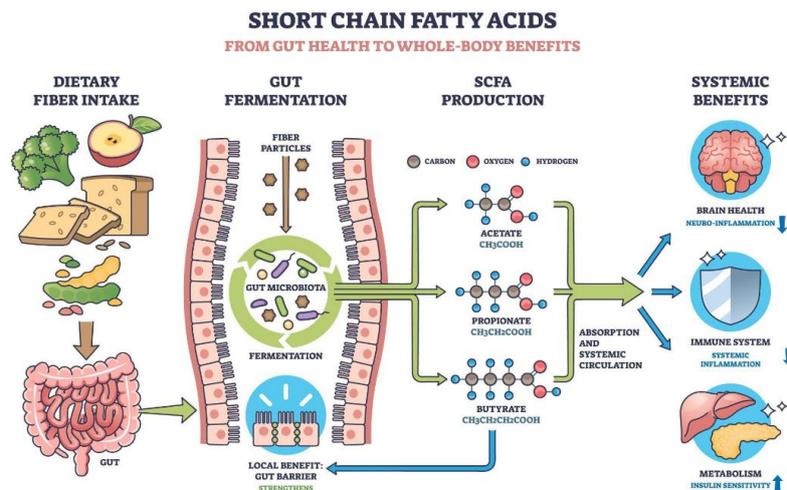
Mitochondrial dysfunction is considered one of the hallmarks of ageing. Impaired mitochondrial activity leads to reduced ATP production and increased ROS generation, contributing to cellular damage and tissue degeneration. Nutrients such as B vitamins, magnesium, coenzyme-related compounds, and omega-3 fatty acids are essential for mitochondrial energy metabolism. Caloric moderation and balanced macronutrient intake have also been shown to improve mitochondrial efficiency and metabolic flexibility (Figure 3) (Pandics et al., 2023; Patai et al., 2025; Ungvari et al., 2018). Figure 3. These findings suggest that dietary interventions may help preserve mitochondrial function and delay functional decline associated with ageing. Figure created by the authors.



#### 6. Gut Microbiota and Metabolic Health

The gut microbiota plays a central role in nutrient metabolism, immune regulation, and inflammation. Age-related changes in microbial diversity have been associated with increased frailty, chronic inflammation, and metabolic disorders. Dietary fibre, prebiotics, and fermented foods promote the growth of beneficial bacteria that produce short-chain fatty acids (SCFAs), which help maintain intestinal barrier integrity and regulate immune responses (Figur 4) (Lim & Nam, 2023).

Figure 4. High-fibre, plant-based diets therefore contribute to improved metabolic and immune function through microbiome-mediated mechanisms. Figure created by the authors.



## 6. Dietary Patterns and Chronic Disease Prevention

Large observational studies and clinical trials consistently show that dietary patterns such as the Mediterranean, DASH, and MIND diets are associated with reduced risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, cognitive decline, and certain cancers. These benefits are likely mediated through combined effects on lipid profiles, blood pressure, insulin sensitivity, oxidative stress, and inflammation. Regular consumption of vegetables and fruits, whole grains, fish, legumes, and nuts, together with reduced intake of processed foods and red meat, appears to represent one of the most effective lifestyle strategies for promoting healthy ageing and preventing chronic disease (Schulze et al., 2018).

### CONCLUSION

The available evidence indicates that nutrition plays a central role in the biological processes associated with ageing. Dietary patterns rich in plant-based foods, fibre, antioxidants, and unsaturated fatty acids may reduce oxidative stress, modulate chronic inflammation, support mitochondrial function, and maintain a healthy gut microbiota. These mechanisms are closely linked to the prevention of major age-related chronic diseases, including cardiovascular diseases, metabolic disorders, neurodegenerative conditions, and certain cancers.

Although many findings are supported by epidemiological studies and clinical trials, further long-term prospective studies are needed to clarify causal relationships and to determine optimal dietary recommendations for different age groups and populations.

Nutrition remains a key modifiable factor influencing healthy ageing and the risk of chronic diseases. Evidence suggests that balanced dietary patterns such as the Mediterranean, DASH, and MIND diets contribute to improved metabolic health, reduced inflammation, and better functional outcomes in older adults. Promoting healthy dietary habits across the lifespan may therefore represent an effective and accessible strategy to reduce disease burden, improve quality of life, and support healthy ageing at the population level.

### REFERENCES

- Ardekani, A. M., Vahdat, S., Hojati, A., et al. (2023). Evaluating the association between the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet, mental health, and cardio-metabolic risk factors among individuals with obesity. *BMC endocrine disorders*, 23(1), 29.
- Butola, L. K., Kanyal, D., Ambad, R., & Jha, R. K. (2021). Role of omega 3 fatty acids, vitamin D, vitamin B12, vitamin B6 and folate in mental wellbeing-a short review of literature. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(2), 283-288.
- Cao, X., Peng, H., Hu, Z., et al. (2025). Exploring the global impact of obesity and diet on dementia burden: the role of national policies and sex differences. *GeroScience*, 47(1), 1345-1360. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01457-w>

- Csipo, T., Lipecz, A., Mukli, P., et al. (2025). Advancing prediction of age-related vascular cognitive impairment based on peripheral and retinal vascular health in a pilot study: a novel comprehensive assessment developed for a prospective workplace-based cohort (The Semmelweis Study). *GeroScience*, 47(1), 1329-1344.
- Fazekas-Pongor, V., Fekete, M., Balazs, P., et al. (2021). Health-related quality of life of COPD patients aged over 40 years. *Physiology International*, 108(2), 261-273.
- Fekete, M., Lehoczki, A., Csípő, T., et al. (2024). The Role of Trace Elements in COPD: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Potential of Zinc, Iron, Magnesium, Selenium, Manganese, Copper, and Calcium. *Nutrients*, 16(23). <https://doi.org/10.3390/nu16234118>
- Fekete, M., Lehoczki, A., Major, D., et al. (2024). Exploring the influence of gut–brain axis modulation on cognitive health: A comprehensive review of prebiotics, probiotics, and symbiotics. *Nutrients*, 16(6), 789.
- Fekete, M., Lehoczki, A., Szappanos, Á., et al. (2025). Vitamin D and Colorectal Cancer Prevention: Immunological Mechanisms, Inflammatory Pathways, and Nutritional Implications. *Nutrients*, 17(8), 1351.
- Fekete, M., Lehoczki, A., Tarantini, S., et al. (2023). Improving cognitive function with nutritional supplements in aging: a comprehensive narrative review of clinical studies investigating the effects of vitamins, minerals, antioxidants, and other dietary supplements. *Nutrients*, 15(24), 5116.
- Fekete, M., Major, D., Feher, A., et al. (2024). Geroscience and pathology: a new frontier in understanding age-related diseases [Review]. *Pathology and Oncology Research*, 30.
- Fekete, M., Pákó, J., Szöllősi, G., et al. (2020). Significance of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: a survey. *Orv Hetil*, 161(40), 1711-1719.
- Fekete, M., Szarvas, Z., Fazekas-Pongor, V., et al. (2022). Nutrition strategies promoting healthy aging: From improvement of cardiovascular and brain health to prevention of age-associated diseases. *Nutrients*, 15(1), 47.
- Ungvari, Z., Menyhart, O., Lehoczki, A., et al. (2025). PCSK9 expression and cancer survival: a prognostic biomarker at the intersection of oncology and geroscience. *GeroScience*, 10.1007/s11357-025-01733-3.
- Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), 505-522.
- Guo, J., Huang, X., Dou, L., Yan, M., Shen, T., Tang, W., & Li, J. (2022). Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 391.
- Ungvari, Z., Fekete, M., Fekete, J. T., et al. (2025). Adherence to the Mediterranean diet and its protective effects against colorectal cancer: a meta-analysis of 26 studies with 2,217,404 participants. *GeroScience*, 47(1), 1105–1121. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01296-9>
- Khan, H. T., Addo, K. M., & Findlay, H. (2024). Public health challenges and responses to the growing ageing populations. *Public Health Challenges*, 3(3), e213.
- Lehoczki, A., Csípő, T., Lipécz, Á., et al. (2025). Western Diet and Cognitive Decline: A Hungarian Perspective-Implications for the Design of the Semmelweis Study. *Nutrients*, 17(15). <https://doi.org/10.3390/nu17152446>
- Lehoczki, A., Ungvari, Z., Szappanos, Á., et al. (2025). Geroscience insights into difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the role of unhealthy aging, comorbidity, and therapeutic complexity. *GeroScience*, 1-25.
- Lim, M. Y., & Nam, Y.-D. (2023). Gut microbiome in healthy aging versus those associated with frailty. *Gut microbes*, 15(2), 2278225.
- Madarász, B., Fazekas-Pongor, V., Szarvas, Z., et al. (2023). Survival and longevity of European rulers: geographical influences and exploring potential factors, including the Mediterranean diet - a historical analysis from 1354 to the twentieth century. *GeroScience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00957-5>
- Mikó, E., Sipos, A., Tóth, E., et al. (2024). Guideline for designing microbiome studies in neoplastic diseases. *GeroScience*, 46(5), 4037-4057.

- Mukli, P., Muranyi, M., Lipecz, Á., et al. (2025). Age-related and dual task-induced gait alterations and asymmetry: optimizing the Semmelweis Study gait assessment protocol. *GeroScience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01722-6>
- Pandics, T., Major, D., Fazekas-Pongor, V., et al. (2023). Exposome and unhealthy aging: environmental drivers from air pollution to occupational exposures. *GeroScience*, 45(6), 3381-3408. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00913-3>
- Patai, R., Patel, K., Csik, B., et al. (2025). Aging, mitochondrial dysfunction, and cerebral microhemorrhages: a preclinical evaluation of SS-31 (elamipretide) and development of a high-throughput machine learning-driven imaging pipeline for cerebrovascular protection therapeutic screening. *GeroScience*.
- Peña-Jorquera, H., Cid-Jofré, V., Landaeta-Díaz, L., et al. (2023). Plant-based nutrition: Exploring health benefits for atherosclerosis, chronic diseases, and metabolic syndrome—A comprehensive review. *Nutrients*, 15(14), 3244.
- Pártos, K., Major, D., Dósa, N., et al. (2024). Diagnosis rates, therapeutic characteristics, lifestyle, and cancer screening habits of patients with diabetes mellitus in a highly deprived region in Hungary: a cross-sectional analysis. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1299148.
- Roberts, S. B., & Rosenberg, I. (2006). Nutrition and aging: changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiological reviews*.
- Ungvari, A., Kállai, A., Stankovics, L., et al. (2025). Age-Related Alterations of Cerebral Autoregulation. *Life (Basel, Switzerland)*, 15(11), 1669. <https://doi.org/10.3390/life15111669>
- Ruthsatz, M., & Candeias, V. (2020). Non-communicable disease prevention, nutrition and aging. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 91(2), 379.
- Schulze, M. B., Martínez-González, M. A., Fung, T. T., Lichtenstein, A. H., & Forouhi, N. G. (2018). Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *Bmj*, 361.
- Mózes, N., Árva, D., Major, D., Fekete, M., et al. (2025). Micro-gyms as a catalyst for healthy aging in university and healthcare settings: applications for the Semmelweis-EUniWell Workplace Health Promotion Model Program. *GeroScience*, 47(4), 5559–5575.
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., et al. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 552535.
- Stankovics, L., Ungvari, A., Fekete, M., et al. (2025). The vasoprotective role of IGF-1 signaling in the cerebral microcirculation: prevention of cerebral microhemorrhages in aging. *GeroScience*, 47(1), 445-455. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01343-5>
- Tenchov, R., Sasso, J. M., Wang, X., & Zhou, Q. A. (2023). Aging hallmarks and progression and age-related diseases: a landscape view of research advancement. *ACS chemical neuroscience*, 15(1), 1-30.
- Fekete, M., Lehoczki, A., Kryczyk-Poprawa, A., et al. (2025). Functional Foods in Modern Nutrition Science: Mechanisms, Evidence, and Public Health Implications. *Nutrients*, 17(13), 2153. <https://doi.org/10.3390/nu17132153>
- Ungvari, Z., Fekete, M., Varga, P., et al. (2025). Association between red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a comprehensive meta-analysis of prospective studies. *GeroScience*, 47(3), 5123–5140. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01646-1>
- Ungvari, Z., Fekete, M., Fekete, J. T., et al. (2024). Adherence to the Mediterranean diet and its protective effects against colorectal cancer: a meta-analysis of 26 studies with 2,217,404 participants. *GeroScience*, 1-17.
- Ungvari, Z., Fekete, M., Fekete, J. T., et al. (2025). Treatment delay significantly increases mortality in colorectal cancer: a meta-analysis. *GeroScience*, 1-17.
- Ungvari, Z., Fekete, M., Varga, P., et al. (2025). Impact of adherence to the Mediterranean diet on stroke risk. *GeroScience*, 47(3), 3565-3581. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01491-8>
- Ungvari, Z., Sonntag, W. E., de Cabo, R., Baur, J. A., & Csiszar, A. (2011). Mitochondrial protection by resveratrol. *Exerc Sport Sci Rev*, 39(3), 128-132. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e3182141f80>
- Ungvari, Z., Tarantini, S., Donato, A. J., Galvan, V., & Csiszar, A. (2018). Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res*, 123(7), 849-867. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.311378>

- Varga, P., Lehoczki, A., Fekete, M., et al. (2025). The Role of Magnesium in Depression, Migraine, Alzheimer's Disease, and Cognitive Health: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 17(13), 2216.
- Vince, F.-P., Zoltán, U., & Mónika, F. " Táplálkozási stratégiák az egészséges öregedésért: krónikus, életkorral összefüggő betegségek. *Scientific Journal of the Hungarian Association of Gerontology and Geriatrics*, 4.
- Zábó, V., Lehoczki, A., Fekete, M., et al. (2025). The role of purpose in life in healthy aging: implications for the Semmelweis Study and the Semmelweis-EUniWell Workplace Health Promotion Model Program. *GeroScience*, 47(3), 2817-2833. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01625-6>

## SEXUAL BEHAVIORS AND PSYCHOSOCIAL DETERMINANTS AMONG UNIVERSITY STUDENTS IN SOUTHEAST ALBANIA

**Krisela Pllaha, MSc**

Fan S. Noli University, Faculty of Natural and Human Sciences, Albania

**Genç Burazeri, MD, PhD**

University of Medicine Tirana, Department of Public Health, Albania

### ABSTRACT

University students represent a population at increased risk for adverse sexual and reproductive health outcomes, yet empirical evidence from university settings in Southeast Europe remains limited. This study examined sexual behaviors and their associations with psychosocial determinants among young adults.

A cross-sectional study was conducted among 545 students aged 19–25 years at a public university in Southeast Albania. Data were collected using a structured, self-administered questionnaire assessing sexual experience, age at sexual debut, condom use, HIV/STI testing, self-efficacy, and related behavioral factors. Descriptive statistics and bivariate analyses were applied.

Overall, 45.0% of participants reported having had sexual intercourse, with a mean age at sexual debut of  $18.24 \pm 2.12$  years. Among sexually active students with valid responses, 53.2% reported not using a condom during their most recent sexual encounter. Substance use before or during sexual intercourse was reported by 15.0% of respondents. No statistically significant associations were observed between condom non-use and sex, substance use, or HIV/STI testing history. These findings provide empirical evidence from an under-researched university population and highlight the persistence of inconsistent protective practices despite reported awareness and perceived autonomy. The results underscore the importance of strengthening behavioural and communication-based components within university sexual health promotion programmes.

**Keywords:** Sexual behavior; University students; Self-efficacy; Condom use; HIV/STI prevention; Southeast Albania

### INTRODUCTION

Sexual and reproductive health among adolescents and young adults remains a major public health priority worldwide. According to the World Health Organization (WHO), more than one million curable sexually transmitted infections (STIs) are acquired every day globally, with individuals aged 15–24 years disproportionately affected (1). In the WHO European Region, surveillance data from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) indicate that young adults aged 20–24 years consistently represent one of the highest incidence groups for reported chlamydia and gonorrhoea infections (2). Despite decades of prevention campaigns, inconsistent condom use continues to contribute substantially to ongoing STI transmission and unintended pregnancies.

Recent data from the Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study coordinated by WHO Europe show a concerning decline in condom use among adolescents across several European countries. Between 2014 and 2022, the proportion of sexually active 15-year-olds reporting condom use at last sexual intercourse decreased in multiple settings (3). Although university-aged populations are older, behavioural patterns established during adolescence often persist into early adulthood. Studies conducted among European university students report substantial levels of unprotected intercourse at last sexual encounter, as well as associations between condom non-use and contextual factors such as substance use, partner dynamics, and perceived relational trust (4,5).

University students represent a transitional population navigating increased independence, evolving gender norms, and new relational contexts. Sexual decision-making in this stage of life is influenced not only by knowledge but also by psychosocial determinants such as perceived self-efficacy, communication skills, and negotiation capacity (6,7). Self-efficacy theory suggests that confidence in one's ability to perform a protective behaviour is a central determinant of behavioural enactment (7).

However, empirical evidence indicates that general sexual autonomy and condom negotiation confidence may operate as distinct constructs, with varying predictive value for consistent condom use (6).

In Albania, epidemiological surveillance indicates a relatively low but gradually increasing number of newly diagnosed HIV cases. According to the Institute of Public Health, 113 new HIV cases were reported in 2023, with sexual transmission accounting for the majority of infections (8). Although national prevalence remains lower than in many Western European countries, the predominance of sexual transmission underscores the importance of consistent preventive practices among sexually active young adults.

Previous research conducted among undergraduate students in Tirana documented variability in sexual practices and gaps in consistent condom use, as well as discrepancies between knowledge and protective behaviours (16–18). More recent nationally representative studies among 15-year-old adolescents have reported substantial prevalence of sexual intercourse and significant gender differences in sexual initiation patterns in the Albanian context (14,15). However, comprehensive analyses integrating sexual behaviours with psychosocial determinants within contemporary Albanian university populations remain limited. In a context characterized by ongoing socio-cultural transition and evolving norms regarding sexuality and gender roles, understanding these dynamics is essential for evidence-based prevention strategies.

Therefore, the present study aimed to describe sexual behaviours among university students in South-Eastern Albania, to examine gender differences in sexual activity and protective practices, and to explore the association between self-reported sexual self-efficacy and condom use.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study Design and Setting**

This cross-sectional study was conducted at Fan S. Noli University of Korçë, Albania, during the 2024–2025 academic year. At the time of data collection, the university enrolled 2,182 students across four faculties. Data were collected between October and December 2025 during scheduled classroom sessions. The study was conducted within the framework of a doctoral research project at the University of Medicine, Tirana.

### **Study Population and Sampling**

Eligible participants were undergraduate and master's students aged 19–25 years enrolled during the 2024–2025 academic year and present during selected classroom sessions.

A minimum required sample size of 504 students was calculated assuming a 95% confidence level, a 5% margin of error, and an expected prevalence of 50% to ensure maximum variability. Based on proportional allocation across faculties and levels of study (Bachelor's and Master's), classroom-based consecutive sampling was applied. All eligible students present in selected sessions were invited to participate.

Approximately 700 students agreed to participate, and 545 completed the questionnaire (response rate: 77.9%), exceeding the minimum required sample size.

Analyses related to condom use were restricted to participants who reported ever having had sexual intercourse.

### **Data Collection Instrument**

Data were collected using an anonymous, self-administered structured questionnaire composed of modules adapted from established international instruments, including:

- The WHO Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey
- The CDC Youth Risk Behavior Surveillance System (YRBS)
- The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-10)

The questionnaire was translated into Albanian and reviewed by bilingual academic staff to ensure conceptual equivalence. A pilot test was conducted among university students to assess clarity and comprehension before field implementation. Formal psychometric validation of the composite instrument in the Albanian university population was not performed.

Hazardous alcohol consumption was assessed using the AUDIT-10, applying the standard cut-off score of  $\geq 8$ . Internal consistency of the AUDIT scale in the present sample was acceptable (Cronbach's  $\alpha = 0.83$ ).

#### Variables

##### Primary Outcome

The primary outcome was condom non-use at last sexual intercourse. Participants who reported ever having had sexual intercourse were asked whether a condom was used during their most recent sexual encounter (Yes/No/Don't remember). Analyses were restricted to participants with valid Yes/No responses.

##### Explanatory Variables

Demographic variables included age (continuous, in years), sex (male/female), place of residence (urban/rural), and perceived socioeconomic status (low, medium, good, very good). Sexual behaviour variables included age at sexual debut (continuous), lifetime sexual experience (yes/no), number of sexual partners in the past 12 months (dichotomized as 0–1 vs  $\geq 2$ ), and substance use before or during the last sexual intercourse (yes/no). HIV/STI testing was assessed as self-reported lifetime testing (yes/no).

##### Bias

To minimize information and social desirability bias, questionnaires were completed anonymously in the absence of faculty members. Standardized instructions were provided by trained research staff. Selection bias was minimized through proportional allocation across faculties and inclusion of all eligible students present during selected sessions. Nevertheless, given the classroom-based sampling strategy and voluntary participation, some degree of selection bias cannot be excluded. Due to the cross-sectional design and reliance on self-reported data, recall bias and residual reporting bias may be present.

##### Statistical Analysis

Data were analysed using IBM SPSS Statistics version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were used to summarize participant characteristics. Continuous variables were presented as means and standard deviations (SD), and categorical variables as frequencies and percentages. The prevalence of condom non-use at last sexual intercourse was calculated among sexually active participants with valid responses. Independent samples t-tests were used to compare the mean age at sexual debut by sex. Chi-square tests were applied to assess associations between condom use and categorical variables, including sex, substance use before intercourse, and HIV/STI testing history. When expected cell counts were less than 5, Fisher's exact test was applied. Analyses of condom use were restricted to sexually active participants with valid outcome data. No imputation procedures were performed. Statistical significance was defined as a two-sided p-value  $< 0.05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

The characteristics of the study population are presented in Table 1. A total of 545 students aged 19–25 years were included in the analysis. The mean age of participants was  $20.77 \pm 2.01$  years. Females constituted 72.3% ( $n = 394$ ) of the sample, while males accounted for 27.7% ( $n = 151$ ). Regarding place of residence, 59.2% ( $n = 321$ ) of participants reported living in urban areas and 40.8% ( $n = 221$ ) in rural areas (3 missing values).

In terms of perceived family socioeconomic status, 45.9% ( $n = 250$ ) described their household economic situation as medium, 32.5% ( $n = 177$ ) as good, and 10.8% ( $n = 59$ ) as very good. A further 10.8% ( $n = 59$ ) reported their socioeconomic status as low.

**Table 1.** Characteristics of the study population (N = 545)

Variable	n	%
Age (years)	20.77 $\pm$ 2.01	
Sex		
Female	394	72.3
Male	151	27.7
Residence		

Urban	321	59.2
Rural	221	40.8
Missing	3	
Perceived socioeconomic status		
Low	59	10.8
Medium	250	45.9
Good	177	32.5
Very good	59	10.8

#### Sexual Behaviour Characteristics

Of the 545 participants included in the study, 245 (45.0%) reported having ever had sexual intercourse. Among sexually active students with valid responses ( $n = 229$ ), the mean age at sexual debut was  $18.24 \pm 2.12$  years. Condom non-use at the most recent sexual encounter was reported by 53.2% of sexually active participants with valid responses (125/235).

Alcohol or drug use before or during sexual intercourse was reported by 15.0% of respondents with valid data (36/240). Among participants who responded to the HIV/STI testing question ( $n = 238$ ), 87.4% reported having ever been tested for HIV or another sexually transmitted infection.

These findings are presented in Table 2.

Due to item-level missing responses across behavioural variables, denominators vary between analyses and are reported explicitly for each variable.

**Table 2.** Sexual behaviour characteristics among participants

Variable	n	%
Ever had sexual intercourse (N = 545)		
Yes	245	45.0
No	300	55.0
Age at sexual debut (n = 229)	$18.24 \pm 2.12$	
Condom use at last intercourse (n = 235)		
Used condom	110	46.8
Did not use a condom	125	53.2
Alcohol/drug use before intercourse (n = 240)		
Yes	36	15.0
No	204	85.0
Ever tested for HIV/STI (n = 238)		
Yes	208	87.4
No	30	12.6

#### Bivariate Associations

Sexual experience differed significantly by sex, with a higher proportion of male students reporting having had sexual intercourse compared with female students (64.9% vs 37.3%,  $\chi^2 = 33.58$ ,  $p < 0.001$ ). No statistically significant differences in condom non-use at last sexual intercourse were observed according to sex ( $p = 0.415$ ) or substance use before intercourse ( $p = 0.975$ ). Similarly, condom non-use was not significantly associated with a history of HIV/STI testing (Fisher's exact  $p = 0.247$ ). These associations are presented in Table 3.

**Table 3.** Bivariate associations between selected variables and condom non-use at last sexual intercourse

Variable	Condom use n (%)	Condom non-use n (%)	p-value
Sex			0.415
Female (n = 167)	81 (48.5)	86 (51.5)	
Male (n = 68)	29 (42.6)	39 (57.4)	

Substance use before/during intercourse			0.975
Yes (n = 34)	16 (47.1)	18 (52.9)	
No (n = 201)	94 (46.8)	107 (53.2)	
HIV/STI testing history			0.247
Yes (n = 97)	48 (49.5)	49 (50.5)	
No (n = 13)	4 (30.8)	9 (69.2)	

The prevalence of condom non-use at last sexual intercourse observed in this study is concerning within the broader context of sexual health trends in the WHO European Region. Recent data from the WHO-coordinated Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey indicate a decline in condom use among sexually active adolescents across Europe and Central Asia over the past decade (9). The proportion of adolescents reporting condom use at last sexual intercourse has decreased in several countries, raising concerns about increased vulnerability to sexually transmitted infections (STIs) and unintended pregnancies.

Although HBSC focuses primarily on adolescents, similar behavioural patterns have been documented among young adults in university settings across Southern and Eastern Europe (10,11). Studies suggest that inconsistent condom use in this age group is often influenced by perceived partner trust, relationship stability, and reduced perceived susceptibility to STIs rather than lack of knowledge alone (10). The findings of the present study, where more than half of sexually active students reported condom non-use, align with these regional observations.

Sexual experience differed significantly by sex, with male students reporting higher levels of sexual activity than female students. This pattern is consistent with prior research indicating gender-related differences in reporting of sexual initiation and behavioural norms in European youth populations (11). However, condom non-use did not differ significantly between male and female students in our sample, suggesting that protective behaviours, once sexually active, may not be strongly gender-differentiated. No statistically significant association was observed between condom non-use and substance use before intercourse. Although alcohol consumption has been linked to increased sexual risk-taking in several European studies (12), the relatively small number of participants reporting substance use in this sample may have limited the ability to detect modest associations. Similarly, condom use was not significantly associated with prior HIV/STI testing history. Previous research indicates that testing behaviour and condom use may represent distinct dimensions of sexual health behaviour, influenced by different motivational and contextual factors (13).

From a public health perspective, these findings are particularly relevant for Albania. According to regional surveillance reports from the WHO European Region and ECDC, young adults remain a key demographic group in STI epidemiology across Europe (9,13). In contexts where comprehensive sexuality education and youth-targeted preventive programmes are inconsistently implemented, condom use may remain suboptimal despite awareness of risk.

The present findings should also be interpreted in light of previous research conducted in Albania. Recent nationally representative studies among 15-year-old adolescents have documented a substantial prevalence of sexual intercourse and important gender differences in sexual initiation patterns in the post-communist Albanian context (14,15). Although these investigations focused on younger populations, they highlight behavioural trajectories that may extend into early adulthood. Earlier studies conducted among undergraduate students in Tirana identified variability in condom use practices and demonstrated that knowledge about sexually transmitted infections was not consistently associated with protective sexual behaviour (16–18). Taken together, these findings suggest that the patterns observed in the current university-based sample are not isolated, but rather reflect broader and persistent challenges in sexual health behaviour in Albania across different age groups and time periods.

#### Limitations

Several limitations should be considered when interpreting the findings of this study. First, the cross-sectional design precludes any inference of causality between behavioural factors and condom non-use. The observed associations reflect correlations at a single point in time and do not establish temporal directionality.

Second, the study relied on self-reported data for sensitive behaviours, including sexual activity, condom use, substance use, and HIV testing. Despite the anonymous administration of the questionnaire, social desirability bias and recall bias cannot be fully excluded. In addition, prevailing socio-cultural norms surrounding sexuality may have influenced disclosure patterns, particularly among female participants, potentially leading to underreporting of sexual behaviours. Third, missing data were observed for several behavioural variables, particularly age at sexual debut and substance use before intercourse. Although analyses were restricted to valid responses and denominators were clearly reported, non-random missingness cannot be ruled out and may have influenced prevalence estimates and bivariate associations. Fourth, the relatively small number of participants reporting substance use before intercourse limited statistical power to detect potential associations with condom non-use. Consequently, non-significant findings should be interpreted cautiously. Fifth, analyses were limited to bivariate comparisons without multivariable adjustment to preserve model stability and analytic clarity. Residual confounding by unmeasured factors cannot be excluded.

Finally, the study was conducted at a single public university in southeastern Albania. Although proportional allocation across faculties was implemented, generalisability to all Albanian university students or young adults may be limited.

The present analysis represents a focused component of a broader doctoral research project examining multiple behavioural determinants of sexual and reproductive health among university students in Albania. Future analyses within this framework will further explore multivariable relationships and contextual factors influencing risk behaviours.

## CONCLUSION

This study identified a high prevalence of condom non-use among sexually active university students, highlighting a relevant public health concern within this young adult population. Although sexual experience differed significantly by sex, condom use patterns did not vary substantially across demographic or behavioural factors examined in this analysis.

The findings suggest that, despite relatively high levels of HIV/STI testing, protective sexual practices remain inconsistent. This underscores the need for strengthened, university-based sexual health promotion strategies that go beyond knowledge dissemination and address behavioural, relational, and contextual determinants of condom use.

Given the evolving sexual health landscape in the WHO European Region and the limited evidence available from Albania, further longitudinal and multivariable research is warranted to better understand determinants of sexual risk behaviours among young adults.

## REFERENCES

- Bajos N, Bozon M, Beltzer N. Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. *AIDS*. 2010;24(Suppl 4):S11–S18.
- Bandura A. *Self-efficacy: the exercise of control*. New York: Freeman; 1997.
- Burazeri G, Roshi E, Tavanxhi N, Orhani Z, Malo A. Sexual practices of undergraduate students in Tirana, Albania. *Croat Med J*. 2003;44(1):80–85.
- Burazeri G, Roshi E, Tavanxhi N, Rrumbullaku L, Dasho E. Knowledge and attitude of undergraduate students towards sexually transmitted infections in Tirana, Albania. *Croat Med J*. 2003;44(1):86–91.
- Burazeri G, Roshi E, Tavanxhi N. Does knowledge about sexually transmitted infections increase the likelihood of consistent condom use? *Prev Med*. 2004;39(6):1077–1079. doi:10.1016/j.ypmed.2004.04.016
- Castro A, Bermúdez MP, Buela-Casal G. Sexual risk behaviors among university students in Europe: a meta-analytic review. *Eur J Public Health*. 2018;28(5):865–72.
- Cooper ML. Alcohol use and risky sexual behavior among college students and youth: evaluating the evidence. *J Stud Alcohol Suppl*. 2002;(14):101–17.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2023 – 2022 data*. Stockholm: ECDC; 2023.

- European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections surveillance in Europe 2023. Stockholm: ECDC; 2023.
- Fernández-Dávila P. Condom use among young adults in steady and casual relationships in Southern Europe. *Sex Health*. 2019;16(3):245–52.
- Institute of Public Health (Albania). Annual report on HIV/AIDS surveillance in Albania 2023. Tirana: IPH; 2023.
- Kaçaj M, Qirjako G, Mone I, Roshi E, Burazeri G. Correlates of very early sexual intercourse among adolescents in a Southeastern European country. *Sex Reprod Healthc*. 2025;45:101116. doi:10.1016/j.srhc.2025.101116
- Mone I, Kaçaj M, Qirjako G, Roshi E, Burazeri G. Prevalence and correlates of sexual intercourse among adolescents in post-communist Albania. *Int J Sex Health*. 2025;37(4):746–759. doi:10.1080/19317611.2025.2548383
- Vasilenko SA, Lefkowitz ES, Maggs JL. Short-term positive and negative consequences of sex based on daily reports among college students. *J Sex Res*. 2012;49(6):558–69.
- WHO Regional Office for Europe. Spotlight on adolescent health and well-being: findings from the 2017/2018 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Canada. Copenhagen: WHO; 2020.
- WHO Regional Office for Europe. Spotlight on adolescent health and well-being: findings from the 2021/2022 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Central Asia. Copenhagen: WHO; 2024.
- Widman L, Noar SM, Choukas-Bradley S, Francis DB. Adolescent sexual health communication and condom use: a meta-analysis. *Health Psychol*. 2014;33(10):1113–24.
- World Health Organization. Global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2022–2030. Geneva: WHO; 2022.

**FIRST MOLECULAR DETECTION OF *BABESIA* AND *THEILERIA* PARASITES IN THE LESSER EGYPTIAN JERBOA (*JACULUS JACULUS*) FROM SAUDI ARABIA**

**Nabil AMOR**

Bioresources, Environment and Biotechnology Research Laboratory (BEB) (LR22ES04), ISSBAT, UTM, Tunisia

**Khadejah Hussain ALA MOUDI**

KSU Mammals Research Chair, Department of Zoology, College of Sciences, King Saud University, Riyadh, KSA

**Sarra FARJALLAH**

Bioresources, Environment and Biotechnology Research Laboratory (BEB) (LR22ES04), ISSBAT, UTM, Tunisia

**Paolo MERELLA**

Department of Veterinary Medicine, University of Sassari, Via Vienna, 2, 07100 Sassari, Italy

**Osama B. MOHAMMED**

KSU Mammals Research Chair, Department of Zoology, College of Sciences, King Saud University, Riyadh, KSA

**Abdulaziz N. ALAGAILI**

KSU Mammals Research Chair, Department of Zoology, College of Sciences, King Saud University, Riyadh, KSA

**ABSTRACT**

*Babesia* and *Theileria* are tick-borne haemoprotozoan parasites that infect a wide range of wild and domestic animals. In this study, we investigated the prevalence of *Babesia*/*Theileria* infections in the Lesser Egyptian Jerboa (*Jaculus jaculus*) from central Saudi Arabia. Blood samples from 187 jerboas collected across six localities were screened using nested PCR targeting the 18S rRNA gene of *Babesia*/*Theileria* spp. Overall, 33.7% (63/187) of the studied jerboas were positive for *Babesia*, while 11.8% (22/187) were infected with *Theileria* sp. phylogenetic analyses revealed that the detected *Babesia* belong to *B. microti* species complex, whereas the *Theileria* sequences clustered with rodent-associated lineage closely related to *T. senegalensis* and *T. youngi*. Comparative analyses with previous studies revealed that the observed prevalence is moderate to high relative to rodents from other biomes. Ecological traits of *J. jaculus* including habitat use, maternal behavior, and interactions with ticks infested vegetation, may facilitate parasite persistence in arid environments. This study provides the first molecular evidence of *Babesia* and *Theileria* infections in *J. jaculus* from Saudi Arabia and highlights the potential role of jerboas in the maintenance of tick-borne parasite. Further investigations incorporating vector surveillance and border geographic sampling are needed to clarify transmission dynamics and zoonotic risk.

**Keywords:** *Jaculus jaculus*; *Babesia*; *Theileria*; NGS; Nested PCR; 18S; Saudi Arabia

**HEMOROİDAL HASTALIKTA MİNİMAL İNVAZİV TEDAVİ SEÇENEĞİ; LAZER  
HEMOROİDOPLASTİ**  
*A MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OPTION FOR HEMORRHOIDAL DISEASE: LASER  
HEMORRHOIDOPLASTY*

**Dr. Ugur ÖZSOY**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
**ORCID ID:** 0000-0001-8937-4348

**Dr. Murat YILDIRIM**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
**ORCID ID:** 0000-0003-2682-8570

**ÖZET**

**Amaç**

Hemoroidal hastalık(HH) cerrahi tedavisinde ameliyat sonrası ağrı, rahatsızlık hissi, hastalık nüksü ve diğer komplikasyonlar önemli sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle son yıllarda ağrısız tedavi arayışı daha az invaziv tekniklerin ortaya çıkmasına ve yaygınlaşmasına yol açmıştır. Hemoroid lazer prosedürü (HeLP), hemoroid pakelerinin diyot lazerle büzülmesini sağlayarak tedavi eden minimal invaziv bir prosedürdür. Çalışmamızda hemoroidli hastalarda HeLP'in postoperatif ağrı ve diğer komplikasyonlar üzerine etkinliğini analiz etmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod**

Çalışmaya 60 hasta dahil edildi. Tüm işlemler spinal anestezi altında uygulandı. II-III derece hemoroidli hastalara 1470nm diyot lazer kullanılarak bir HeLP uygulandı. Prosedür süresi, ameliyat sonrası ağrı ve komplikasyonlar, semptomların düzelmesi ve günlük aktiviteye dönüş süresi retrospektif olarak değerlendirildi. Ameliyattan sonra ortalama 12.5±6 ay takipte postoperatif ağrı, rahatsızlık hissi, kanama ve nüks değerlendirildi.

**Bulgular**

HeLP ortalama 20.2±5(13-29) dakika sürdü. 39'u (%65.2) erkek, 21'i (%34.8) kadındı. Ortalama yaş 50.7 idi (aralık: 20-59). 31 hasta grade 2 olarak sınıflandırılırken, 29 hasta grade 3 olarak sınıflandırıldı. Ortalama hastanede kalış süresi 1.2 gün idi. Vizüel analog skala(VAS) ile değerlendirilen postoperatif ağrı skoru son derece düşük olarak tesbit edildi. Ortalama VAS skoru (0-10) operasyon sonrası 6 saatte 1.28 idi. Bir gün sonra 0.61 tesbit edildi. Bu nedenle analjezik ilaçlar sadece lüzumu halinde uygulandı. Hastaların tamamı 1 gün sonra taburcu edildi ve 2 gün sonra günlük aktivitelerine döndü. Ortalama 12 aylık takip periyodunda 4 (%6.6) hastada nüks görüldü. Grade 3 hemoroidli bir hastada 3 gün süren postoperatif kanama yaşadı ve eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacı olmadı. Grade 3 hemoroidli bir başka hastada konservatif tedavi ile çözülen hematoma gelişti. Grade 3 hemoroidli 5 hastada (%8.3) postoperatif ödem gelişti, hepsi konservatif tedavi ile iyileşti.

**Sonuç**

HeLP düşük bir postoperatif ağrı ve rahatsızlık oranları, hastanede yatış süresinin kısa olması ve düşük nüks oranları ile , HH tedavisinde ağrısız ve minimal invaziv teknik olarak düşünülebilir.Yinede prospektif çok merkezli çalışmalar ile sonuçlar desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemoroidal hastalık, Lazer, Komplikasyon

**ABSTRACT**

**Objective**

Postoperative pain, discomfort, disease recurrence, and other complications pose significant problems in the surgical treatment of hemorrhoidal disease (HD). Therefore, in recent years, the search for painless treatment has led to the emergence and widespread use of less invasive techniques. Hemorrhoid laser procedure (HeLP) is a minimally invasive procedure that treats hemorrhoidal packets by shrinking them with a diode laser. In our study, we aimed to analyze the effectiveness of HeLP on postoperative pain and other complications in patients with hemorrhoids.

### **Material and Method**

Sixty patients were included in the study. All procedures were performed under spinal anesthesia. A HeLP procedure was performed on patients with grade II-III hemorrhoids using a 1470nm diode laser. Procedure time, postoperative pain and complications, symptom resolution, and return to daily activity time were evaluated retrospectively. Postoperative pain, discomfort, bleeding, complications, and recurrence were evaluated at a follow-up of an average of 12.5±6 months after surgery.

### **Results**

HeLP lasted an average of 20.2±5(13-29) minutes. 39 (65.17%) were male and 21 (34.82%) were female. The mean age was 50.7 (range: 20-59). 31 patients were classified as grade 2, while 29 patients were classified as grade 3. The mean hospital stay was 1.2 days. The postoperative pain score, assessed by visual analog scale (VAS), was found to be extremely low. The mean VAS score (0-10) was 1.28 at 6 hours post-operation and 0.61 one day later. Therefore, analgesic drugs were administered only when necessary. All patients were discharged after 1 day and returned to their daily activities after 2 days. During an average follow-up period of 12 months, recurrence was observed in 4 patients (6.6%). One patient with Grade 3 hemorrhoids experienced postoperative bleeding lasting 3 days and did not require erythrocyte suspension transfusion. Another patient with Grade 3 hemorrhoids developed a hematoma that resolved with conservative treatment. Five patients (8.3%) with Grade 3 hemorrhoids developed postoperative edema, all of which resolved with conservative treatment.

### **Conclusion**

Help can be considered a painless and minimally invasive technique in the treatment of hemorrhoids with low rates of postoperative pain and discomfort, short hospital stay, and low recurrence rates. However, the results should be supported by prospective multicenter studies.

**Keywords:** Hemorrhoidal disease, Laser, Complication

## **KANSER TEDAVİSİNDE İMMÜNÖNÜTRİSYON UYGULAMALARININ KLİNİK ÖNEMİ** *CLINICAL IMPORTANCE OF IMMUNONUTRITION APPLICATIONS IN CANCER TREATMENT*

### **Sevde CANTÜRK**

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
ORCID: 0009-0006-2140-8875

### **Doç. Dr. Gizem AĞIR**

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
ORCID: 0000-0001-6612-6253

### **Prof. Dr. Perim Fatma TÜRKER**

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
ORCID: 0000-0002-4254-3711

### **Prof. Dr. Murat BAŞ**

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
ORCID: 0000-0002-0494-301X

### **ÖZET**

İmmünonütrisyon, fizyolojik gereksinimin üzerinde özel besin substratları kullanılarak immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini amaçlayan terapötik bir beslenme yaklaşımıdır. Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, glutamin, arjinin ve nükleotidler başta olmak üzere immünonütrientler; inflamasyonun baskılanması, hücrel immünitenin desteklenmesi ve doku iyileşmesinin

hızlandırılması yoluyla klasik beslenme desteğinin ötesine geçen etkiler göstermektedir. Son yıllarda kanser hastalarında tedavi yanıtını ve klinik prognozu iyileştirmeye yönelik çalışmalarda immünonutrisyon önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir.

Kanser, dünya genelinde başlıca ölüm nedenlerinden biridir ve malnütrisyon açısından en yüksek riskli hastalık grupları arasında yer almaktadır. Tam anında hastaların %15–40'ında farklı derecelerde beslenme yetersizliği görüldüğü bilinmektedir. Malnütrisyon; tedavi toksisitesini artırmakta, enfeksiyon riskini yükseltmekte ve sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Bunun yanı sıra tümörün kendisi ve uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi süreçleri kronik inflamasyon ve immün yetmezliğe yol açarak kaşeksi gelişimini hızlandırmaktadır. Glutamin, arjinin ve omega-3 yağ asitleri gibi immünonütrisyonun inflamatuvar belirteçleri azalttığı, mukozal bariyeri güçlendirdiği ve immün fonksiyonları desteklediği bildirilmektedir.

Özellikle gastrointestinal kanser cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif enteral immünonütrisyon uygulamalarının postoperatif enfeksiyonları ve hastanede kalış süresini anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda ise omega-3 desteği ile vücut ağırlığının korunması ve yaşam kalitesinde iyileşme; glutamin ile mukozit ve diyare şiddetinde azalma gibi yararlar rapor edilmektedir. Bununla birlikte formül bileşimi, uygulama zamanı, tedavi süresi ve hastaların başlangıç beslenme durumu sonuçları belirgin biçimde etkilemekte, kanıtların heterojenliğine yol açmaktadır.

Bu bildirinin amacı, immünonütrisyonun onkoloji tedavi sürecinde etkinliğini ve hangi hasta gruplarında, hangi içerik ve zamanlamayla daha etkili olabileceğini değerlendirmektir. Güncel literatür immünonütrisyonun kişiselleştirilmiş kanser tedavisinin ayrılmaz bir parçası olma potansiyelini güçlendirmekte; multidisipliner onkoloji yönetimindeki önemine yeni bir perspektif sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, İmmünonutrisyon, Malnütrisyon, İnflamasyon

## ABSTRACT

Immunonutrition is a therapeutic nutritional approach that aims to regulate immune and inflammatory responses using specific nutritional substrates at doses exceeding physiological requirements. Immunonutrients, particularly omega-3 polyunsaturated fatty acids, glutamine, arginine, and nucleotides, exert effects beyond conventional nutritional support by suppressing inflammation, enhancing cellular immunity, and accelerating tissue repair. In recent years, immunonutrition has become an important research field focused on improving treatment response and clinical prognosis in patients with cancer.

Cancer is one of the leading causes of death worldwide and represents a high-risk disease group in terms of malnutrition. Approximately 15–40% of patients present with varying degrees of nutritional deficiency at diagnosis. Malnutrition increases treatment toxicity, elevates infection risk, and negatively affects survival. Moreover, the tumor itself and treatment modalities such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy contribute to chronic inflammation and immune dysfunction, accelerating the development of cachexia. Immunonutrients including glutamine, arginine, and omega-3 fatty acids have been reported to reduce inflammatory markers, strengthen the mucosal barrier, and support immune functions.

In patients undergoing gastrointestinal cancer surgery, perioperative enteral immunonutrition significantly reduces postoperative infections and length of hospital stay. During chemotherapy and radiotherapy, omega-3 supplementation has been associated with preservation of body weight and improvement in quality of life, while glutamine decreases the severity of mucositis and diarrhea. However, formula composition, timing of administration, treatment duration, and baseline nutritional status markedly influence outcomes, resulting in heterogeneity in the available evidence.

The aim of this paper is to evaluate the effectiveness of immunonutrition in the oncology treatment process and to determine in which patient groups, with which components, and at what timing it may be most beneficial. Current literature strengthens the potential of immunonutrition as an integral part of personalized cancer therapy and offers a new perspective on its role in multidisciplinary oncology management.

**Keywords:** Cancer, Immunonutrition, Malnutrition, Inflammation

## GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz şekilde bölünmesi ve çoğalmasıyla karakterize olup, bu hücrelerin vücudun farklı bölgelerine yayılabilmesiyle seyreden bir hastalık grubudur. Genellikle tek bir hastalık olarak algılansa da kanser aslında 100’den fazla farklı türü içeren heterojen bir tabloyu temsil etmektedir. Amerikan Kanser Derneği verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri’nde yaşam boyu kanser geliştirme riski erkeklerde yaklaşık her iki kişiden birine, kadınlarda ise her üç kişiden birinden fazlasına karşılık gelmektedir ( *Cancer Facts & Figures 2026.*, 2026). Bununla birlikte, Kanser, dünya genelinde hastalık yükü ve ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almakta olup, 2022 yılı verilerine göre yaklaşık 20 milyon yeni olgu ve 9,7 milyon ölüm ile önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (Fink ve ark., 2026). Kanser ile ilişkili mortalite yalnızca tümör progresyonuna bağlı değildir. Özellikle kronik inflamasyon ve buna eşlik eden malnütrisyon, kanser hastalarında sık görülen ve prognozu olumsuz yönde etkileyen temel faktörlerdir (Bossi ve ark., 2021). Kanser hastalarında gelişen kilo kaybı yalnızca yetersiz enerji alımına bağlı basit bir kalori kısıtlılığı değildir; çoğu olguda sistemik inflamasyonla ilişkili metabolik düzensizliklerin eşlik ettiği kanser kaşeksisi söz konusudur (Arends, 2024; Bossi ve ark., 2021). Tümör varlığına bağlı artmış proinflamatuvar sitokin yanıtı, katabolik süreçleri tetikleyerek yağ ve kas dokusunda progresif kayba yol açmakta, bu durum ise malnütrisyonu derinleştirmektedir. Bu döngü kırılmadığı sürece yalnızca tümöre yönelik tedaviler yeterli olmamakta; anabolizmanın desteklenmesi ve proinflamatuvar süreçlerin modülasyonu klinik yönetimin temel bileşenleri haline gelmektedir (Arends, 2024). Bu bağlamda, kanser hastalarında uygun ve zamanında planlanan beslenme desteği yalnızca enerji açığının giderilmesini değil, tümör kaynaklı sistemik inflamasyon ve katabolik süreçlerin modülasyonunu da hedeflemelidir (Narimatsu & Yaguchi, 2022). Bu yaklaşım, yaşam kalitesinin korunmasına katkı sağlamanın yanı sıra, pankreas kanseri gibi kötü prognozlu malignitelerde dahi tedavi etkinliğini ve klinik sonuçları olumlu yönde etkileyebilmektedir (Rovesti ve ark., 2021).

İmmünonütrisyona, kanser hastalarında beslenme tedavisinin önemli bir bileşeni olarak; bağışıklık yanıtını modüle etmeyi ve inflamasyonu azaltmayı hedefleyen spesifik besin öğelerinin kullanımını ifade etmektedir (Kaźmierczak-Siedlecka ve ark., 2020). Arginin, glutamin, omega-3 yağ asitleri, nükleotidler ve probiyotikler gibi immünonütrientlerin; proinflamatuvar sitokinleri azaltma, enfeksiyon riskini düşürme, bağırsak bütünlüğünü destekleme ve hastanede kalış süresini kısaltma gibi potansiyel klinik yararları bildirilmiştir (Gianotti ve ark., 2024; Kaźmierczak-Siedlecka ve ark., 2020; Ma ve ark., 2024). Bu doğrultuda, kanser tedavisinde immünonütrisyonaun klinik rolünün bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bu derlemenin amacı; kanser hastalarında görülen inflamasyon ve malnütrisyonaun patofizyolojik temelleri ışığında immünonütrisyonaun mekanizmalarını, mevcut klinik kanıtları ve uygulama alanlarını incelemek ve güncel literatür doğrultusunda klinik önemini ortaya koymaktır.

## **KANSERDE İMMÜN SİSTEM VE İNFLAMASYON**

### **Tümör- İmmün Sistem Etkileşimi**

Tümör hücreleri, immün sistemden kaçışı temel olarak iki ana mekanizma üzerinden gerçekleştirir:

- Bağışıklık hücreleri tarafından tanınmayı azaltmak
- Tümör mikroçevresinde (TME) immünsüpresif bir ortam oluşturmak.

İlk mekanizmada, kanser hücreleri yüzeylerindeki tümör antijenlerinin veya insan lökosit Antijen moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmaktan engelleyebilmektedir. Antijen sunum mekanizmalarının baskılanması ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivasyonunda rol alan yüzey moleküllerinin down-regülasyonu da immün yanıtta kaçışı kolaylaştırmaktadır (Gonzalez ve ark., 2018; Patel ve ark., 2017).

İkinci mekanizma ise tümör kaynaklı faktörler aracılığıyla immünsüpresif bir mikroçevrenin oluşturulmasını içerir. Tümör hücreleri IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi baskılayıcı sitokinleri salgılayabilir, PD-L1 gibi immün kontrol noktası moleküllerini eksprese edebilir ve immünsüpresif hücrelerin tümör dokusuna infiltrasyonunu artırabilir. Bu süreçler sistemik inflamatuvar yanıtın sürdürülmesine katkıda bulunarak IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP gibi proinflamatuvar belirteçlerin yükselmesiyle ilişkilidir. Sonuç olarak, tümör ve immün sistem arasındaki bu dinamik etkileşim, kronik inflamasyon ve immün baskılanma ile karakterize karmaşık bir patofizyolojik süreç oluşturmaktadır (Gonzalez ve ark., 2018).

### **Kanser Kaşeksisi ve Metabolik Değişimler**

Kanser kaşeksisi, 2011 yılında Fearon ve arkadaşları tarafından tanımlanan kriterlere göre; son 6 ay içinde istemsiz olarak %5'ten fazla kilo kaybı olması veya beden kütle indeksi (BKİ) <20 kg/m<sup>2</sup> olan ya da sarkopeni varlığı bulunan bireylerde %2'den fazla istemsiz kilo kaybı saptanması durumunda tanı almaktadır (Fearon ve ark., 2011).

Kanser kaşeksisi, malignitenin oluşturduğu ek metabolik ve inflamatuvar yük nedeniyle ağır bir klinik seyir gösterebilmektedir. Kaşeksinin prevalansı tümör tipine ve evresine göre değişiklik göstermekte, kaşeksiye yatkın kanser türlerinde dahi her hastada gelişmemektedir. Bu farklılıkta tümörün biyolojik özellikleri ve salgıladığı faktörler belirleyici rol oynamaktadır (Compton ve ark., 2024).

Tümör hücreleri tarafından salgılanan faktörler katabolizmayı uyararak ve inflamasyonu başlatarak kaşeksi sürecini tetikleyebilir. Tümör mikro çevresinde hem kanser hücreleri hem de immün hücreler tarafından salınan IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler sistemik inflamasyona katkıda bulunmaktadır (Malla ve ark., 2022).

Kaşeksinin gelişiminde yalnızca inflamasyon değil, aynı zamanda enerji metabolizmasındaki değişiklikler de etkilidir. Kanser hastalarında enerji harcamasında hipo veya hipermetabolizma görülebilmekle birlikte, tümör yükü ve artmış tümör glikolizi dinlenme enerji harcamasını artırabilmektedir (Purcell ve ark., 2016). Özellikle karaciğer metastazları ve tümör kaynaklı laktatın Cori döngüsü üzerinden glukoneogeneze katılması, enerji kaybını daha da artırarak negatif enerji dengesini derinleştirebilir. Sonuç olarak kanser kaşeksisi; inflamasyon, artmış katabolizma ve enerji dengesizliğinin karşılıklı etkileşimiyle ilerleyen, kompleks ve çok faktörlü bir patofizyolojik süreçtir (Compton ve ark., 2024).

## İMMÜNÖNUTRİSYON VE BİLEŞENLERİ

İmmünonütrisyon, bağışıklık ve inflamatuvar yollarda yer alan özgül mekanizmaları modüle etme kapasitesine sahip “immünonütrient” olarak adlandırılan spesifik besin substratlarının kullanımı olarak tanımlanmaktadır. En fazla araştırılan immünonütrientler arasında omega-3 yağ asitleri, glutamin, kükürt içeren amino asitler, antioksidanlar, arjinin ve nükleotidler yer almakta olup, bu bileşenler tek başına ya da çeşitli kombinasyonlar halinde uygulanabilmektedir (Cintoni & Mele, 2023). Kanser beslenme tedavisinde immünonütrisyonun kullanılmasının amacı immün sistemin geliştirilmesi ve bununla birlikte beslenme tedavisinin etkinliğini arttırmaktır (Kazmierczak-Siedlecka ve ark., 2020). Kanser hastalıklarında immünonütrisyon tedavisinde immünonütrient olarak yaygınca kullanılan bileşenler şunlardır:

- Omega-3 Yağ Asitleri
- Aminoasitler
- Birden fazla immünonütrient içeren kombine immünonütrisyon formülleri

### Omega-3 Yağ Asitleri

Eikosapentaenoik asit (EPA), omega-3 yağ asitleri sınıfında yer almakta olup, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörü NF- $\kappa$ B'nin aktivitesini inhibe edebilmektedir. NF- $\kappa$ B; proinflamatuvar sitokin üretimini artırmasının yanı sıra hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve metastaz süreçlerinde de etkili olduğundan, tümör progresyonu ile yakından ilişkilidir. EPA'nın NF- $\kappa$ B'yi baskılaması sonucunda IL-6 başta olmak üzere IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi azalabilmektedir (Kazmierczak-Siedlecka ve ark., 2020).

Wang ve arkadaşları tarafından yürütülen kemoterapi ve/veya radyoterapi alan kanser hastalarını kapsayan 22 randomize kontrollü çalışmanın (n=1155) değerlendirildiği bir meta-analizde, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri ( $\omega$ -3 PUFA) ile zenginleştirilmiş oral beslenme desteklerinin vücut ağırlığı ve BKİ'de anlamlı artış sağladığı; CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçleri azalttığı ve advers olay insidansını düşürdüğü bildirilmiştir. Bu bulgular, kemoradyoterapi sürecindeki hastalarda omega-3 ile zenginleştirilmiş beslenme desteğinin beslenme durumunun korunmasına ve inflamasyonun modülasyonuna katkı sağlayabileceğine işaret etmektedir (Wang ve ark., 2023).

Benzer bir şekilde kanser hastalarında n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (n-3 PUFA) proinflamatuvar sitokinler üzerindeki etkilerini değerlendiren 20 randomize kontrollü çalışmayı (n=971) içeren bir meta-analizde, n-3 PUFA uygulamasının dolaşımdaki IL-6 ve TNF düzeylerinde anlamlı azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Guo ve ark., 2023). Kolorektal kanserli hastaları kapsayan ağ meta-analizinde, omega-3 yağ asitlerinin özellikle arjinin ile kombine edildiğinde IL-6 düzeylerinde anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir (Ye ve ark., 2023).

Literatürde ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve kanser kaşeksisi olan hastalarda omega-3 yağ asidi desteğinin, vücut ağırlığında artış sağladığı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini, özellikle genel sağlık algısı ve fiziksel fonksiyon düzeyini iyileştirdiği bildirilmektedir (Chua ve ark., 2024). Bununla birlikte, kanser kaşeksisi olan hastaları kapsayan geniş ölçekli bir meta-analizde, n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin vücut ağırlığı ve yağsız vücut kütlesi üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiş; ancak yaşam kalitesinde iyileşme ve medyan sağkalım süresinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Jin ve ark., 2022). Bu bulgular, omega-3 yağ asitlerinin kaşeksi yönetimindeki etkilerinin hasta popülasyonu, hastalık evresi ve çalışma tasarımına bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Farklı omega-3 çoklu doymamış yağ asidi ( $\omega$ -3 PUFA) formlarının kanser hastalarında beslenme parametreleri üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, özellikle DHA+EPA kombinasyonunun vücut ağırlığı ve BKİ üzerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Lu ve ark., 2025). Bu bulgular, omega-3 yağ asitlerinin etkilerinin kullanılan formülasyon ve kompozisyona göre farklılaşabileceğine işaret etmektedir.

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) kılavuzlarında ise ileri evre kanseri olan ve kemoterapi sürecinde kilo kaybı riski taşıyan veya malnütrisyonu bulunan hastalarda uzun zincirli n-3 yağ asitleri ya da balık yağı desteğinin iştahı, besin alımını, yağsız vücut kütlesini ve vücut ağırlığını stabilize etmek veya iyileştirmek amacıyla kullanılabileceği belirtilmektedir (Muscaritoli ve ark., 2021).

## Aminositler

Arjinin, protein sentezi başta olmak üzere ornitin, nitrik oksit (NO), poliaminler, prolin, glutamik asit, glutamin ve kreatin sentezinde rol alan temel bir amino asittir. Bununla birlikte, yanıklar ve kanser kaşeksisi gibi katabolizmanın belirgin olduğu klinik durumlarda arjinin gereksinimi artmaktadır. Arjininin endojen sentezi başlıca böbrekler ve enterositlerde gerçekleşirken, vücut için temel kaynağı diyet olup özellikle bitkisel proteinler arjinin açısından zengindir. Arjinin birçok metabolik süreçte görev almakla birlikte, en önemli işlevlerinden biri nitrik oksit (NO) sentezine katılmasıdır. Vasküler endotel hücrelerde nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla NO üretiminde tek ve özgül substrat olarak görev yapmaktadır (Kaźmierczak-Siedlecka ve ark., 2020).

Baş-boyun kanseri nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda arjinin ile zenginleştirilmiş enteral beslenmenin etkilerini değerlendiren altı randomize kontrollü çalışmayı (n=397) içeren bir meta-analizde, perioperatif dönemde arjinin desteğinin fistül gelişimini anlamlı düzeyde azalttığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir. Buna karşın yara enfeksiyonları ve diğer enfeksiyon oranlarında anlamlı bir azalma saptanmamış, ayrıca arjinin uygulamasının diyare insidansını artırmadığı gösterilmiştir (Vidal-Casarięo ve ark., 2014). Benzer şekilde, kolorektal kanserli hastaları kapsayan daha geniş ölçekli bir meta-analizde de arjinin desteğinin humoral immün yanıtı güçlendirdiğı ve anastomoz kaçağı ile cerrahi alan enfeksiyonu oranlarını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca arjinin uygulamasının hastanede kalış süresini kısaltabileceğı gösterilmiştir (Ouyang ve ark., 2024). Bu bulgular, arjininin özellikle cerrahi onkoloji hastalarında immün fonksiyonun desteklenmesi ve postoperatif komplikasyonların azaltılması açısından potansiyel klinik yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Kanserde kas kaybının patofizyolojisi çok faktörlü bir yapısı olsa da kas kütesinin korunmasında yeterli ve kaliteli besin alımı temel bir gerekliliktir. Lösin metabolizmasının bir ürünü olan  $\beta$ -hidroksi  $\beta$ -metilbütirat (HMB), anabolik potansiyeli nedeniyle kas kütesinin korunmasında dikkat çeken bileşenlerden biridir. Endojen üretimi sınırlı olduğundan terapötik etki için genellikle 3 g/gün dozunda takviye şeklinde uygulanmaktadır (Bear ve ark., 2019). HMB'nin kas sağlığı üzerindeki etkilerinin, mTOR yolunun ve büyüme hormonu/IGF ekseninin aktivasyonu yoluyla protein sentezini artırması ve ubiquitin-proteazom ile otofaji-lizozom sistemlerini baskılayarak protein yıkımını azaltması üzerinden gerçekleştiğı düşünülmektedir. Farklı klinik popülasyonlarda yapılan çalışmalar, HMB'nin kas kütesi ve gücü üzerinde küçük fakat olumlu etkiler sağlayabildiğini göstermektedir (Gerlinger-Romero ve ark., 2011; Wilkinson ve ark., 2013).

HMB takviyesinin etkilerini inceleyen 15 çalışmayı kapsayan sistematik bir derlemede, metodolojik kalitesi daha yüksek çalışmalar temel alındığında HMB desteğinin kas kütesi ve kas fonksiyonu üzerinde tutarlı biçimde olumlu etkiler gösterdiği; ayrıca hastanede kalış süresi ve sağkalım üzerinde potansiyel yarar sağlayabileceğı bildirilmiştir (Prado ve ark., 2022). Bu bulguları destekler nitelikte, baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlu ve platin bazlı eş zamanlı kemoradyoterapi alan hastalarda gerçekleştirilen randomize bir çalışmada, HMB/arjinin/glutamin (HMB/Arg/Gln) kombinasyonunun özellikle geç fazda gelişen evre 3 mukozit insidansını anlamlı düzeyde azalttığı ve tedaviye bağılı vücut ağırlığı kaybını sınırladığı gösterilmiştir (Kuroki ve ark., 2023). Benzer şekilde, neoadjuvan tedavi sürecinde multimodal prehabilitasyon programına entegre edilen HMB desteğinin değerlendirildiğı retrospektif bir çalışmada, HMB alan hastalarda fiziksel performans göstergelerinde, özellikle 30 saniye Sandalye Kalkma Testi sonuçlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır (Fiorindi ve ark., 2025). Bu veriler, HMB'nin kanser hastalarında kas fonksiyonunun korunması ve tedaviye bağılı fonksiyonel kayıpların sınırlandırılması açısından potansiyel katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Glutamin ise koşullu esansiyel bir amino asit olup ATP sentezi, glutatyon üretimi ve hücrel antioksidan savunmada önemli rol oynar. Bağırsak mukozasının bütünlüğünü ve GALT fonksiyonunu destekleyerek proinflatuar sitokin üretiminin modülasyonuna katkı sağlar; bu nedenle özellikle cerrahi sonrası dönemde immünonütrisyonda önemli bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, glutamin metabolizması kanser hücrelerinin enerji gereksinimi ile yakından ilişkili olup "glutaminoliz" tümör metabolizmasının karakteristik özelliklerinden biridir (Kaźmierczak-Siedlecka ve ark., 2020).

Radikal cerrahi uygulanan kolorektal kanserli hastalarda yapılan 31 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, glutamin desteğinin humoral ve hücrel immün yanıtı iyileştirdiği; cerrahi alan enfeksiyonu ve anastomoz kaçağı oranlarını azalttığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir. Glutaminin postoperatif dönemde immün destek ve komplikasyonların azaltılması açısından potansiyel yarar sağlayabilmektedir (Yang ve ark., 2021). Buna karşın, baş-boyun kanserli ve radyoterapi ± kemoterapi alan hastalarda yapılan meta-analizde oral glutaminin radyasyona bağlı oral mukozit insidansını ve şiddetini anlamlı düzeyde azaltmadığı; ancak opioid kullanımını sınırlayarak oral ağrının hafifletilmesine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Shuai ve ark., 2020). Bu veriler, glutaminin etkilerinin hastalık tipi ve tedavi bağlamına göre farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Glutaminin klinik etkilerine ilişkin çelişkili bulgular nedeniyle, ESPEN kılavuzlarında da glutamin kullanımına yönelik güçlü bir öneri bulunmamaktadır (Muscaritoli ve ark., 2021).

### **Birden Fazla İmmünonütrient İçeren Kombine İmmünonütrisyon Formülleri**

İmmünonütrisyonun klinik değeri hasta popülasyonuna ve uygulama bağlamına ve içeriğine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Elektif majör cerrahi geçiren kanser hastalarını kapsayan bir meta-analizde, perioperatif dönemde immünomodülatör ajanlar içeren formüllerin enfeksiyöz morbiditeyi, anastomoz kaçağını, postoperatif komplikasyonları ve hastanede kalış süresini anlamlı düzeyde azalttığı; özellikle arjinin, balık yağı ve RNA nükleotidlerini birlikte içeren ve perioperatif sürecin tamamında uygulanan kombinasyonların daha belirgin yarar sağladığı bildirilmiştir (Kavalukas & McClave, 2023). Buna karşın, baş-boyun kanseri nedeniyle elektif cerrahi uygulanan hastalarda yapılan ve 19 randomize kontrollü çalışmayı içeren Cochrane derlemesinde, immünonütrisyonun hastanede kalış süresi, yara enfeksiyonu, beslenme toleransı ve mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiş; yalnızca postoperatif fistül riskinde azalma olabileceğine dair düşük kaliteli kanıt saptanmıştır (Howes ve ark., 2018). Benzer şekilde, kanser kaşeksisinde beslenme müdahalelerini inceleyen bir sistematik derlemede bazı çalışmalarda EPA,  $\beta$ -HMB, arjinin ve glutamin ile vücut ağırlığında artış bildirilmiş olsa da, sonuçlar genel olarak tutarsız bulunmuş ve GRADE metodolojisine göre bu destekler için güçlü bir öneri yapılamamıştır (Braha ve ark., 2022). Bu veriler, immünonütrisyonun potansiyel yararlarına rağmen, klinik pratiğe güçlü önerilerle yansıtılabilmesi için daha yüksek kalitede kanıtlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. ESPEN kılavuzlarında da kanser kaşeksisinde yağsız vücut kütlelerini artırmak amacıyla dallı zincirli amino asitler veya HMB gibi amino asit metabolitlerinin kullanımını destekleyecek yeterli ve tutarlı kanıt bulunmadığının altı çizilmektedir (Muscaritoli ve ark., 2021).

İmmünonütrisyonun klinik kullanımına bakıldığında, özellikle gastrointestinal kanserlerde perioperatif dönemde uygulandığında postoperatif enfeksiyonları ve hastanede kalış süresini azaltma potansiyeli nedeniyle ESPEN kılavuzları tarafından malnütrisyon riski olan cerrahi hastalarda önerilmektedir. Radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda glutamin ve omega-3 yağ asitleriyle mukozit ve inflamasyon üzerine olası yararlar bildirilmiş olsa da kanıtlar heterojendir. Kaşeksili hastalarda yaşam kalitesi ve sağkalımda iyileşme gözlenebilmekle birlikte kilo artışı üzerindeki etkiler tutarsızdır; immünoterapi bağlamında ise veri sınırlıdır (Liu ve ark., 2024). Genel olarak, optimal içerik ve uygulama stratejisini belirlemek için daha güçlü randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### **SONUÇ**

Sonuç olarak, kanser hastalarında inflamasyon, immün disregülasyon ve malnütrisyonun iç içe geçtiği karmaşık patofizyolojik süreç, beslenme tedavisinin yalnızca enerji desteği ile sınırlı kalmaması gerektiğini göstermektedir. İmmünonütrisyon; omega-3 yağ asitleri, arjinin, glutamin ve HMB gibi spesifik bileşenler aracılığıyla inflamatuvar yanıtın modülasyonu, immün fonksiyonun desteklenmesi ve postoperatif komplikasyonların azaltılması açısından özellikle cerrahi onkoloji hastalarında umut vadeden bir yaklaşım sunmaktadır. Bununla birlikte, kemoradyoterapi ve kaşeksi bağlamında elde edilen bulgular daha heterojen olup, yaşam kalitesi ve bazı klinik parametrelerde iyileşme bildirilse de kilo artışı, yağsız vücut kütleleri ve mortalite üzerindeki etkiler tutarlı değildir. Mevcut kanıtlar, immünonütrisyonun seçilmiş hasta gruplarında yarar sağlayabileceğini düşündürmekle birlikte, optimal içerik, doz, süre ve hasta seçiminin netleştirilmesi için daha yüksek kalitede, iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır.

## KAYNAKÇA

- Arends, J. (2024). Malnutrition in cancer patients: Causes, consequences and treatment options. *European Journal of Surgical Oncology*, 50(5), 107074. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107074>
- Bear, D. E., Langan, A., Dimidi, E., Wandrag, L., Harridge, S. D. R., Hart, N., Connolly, B., & Whelan, K. (2019).  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 109(4), 1119-1132. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy373>
- Bossi, P., Delrio, P., Mascheroni, A., & Zanetti, M. (2021). The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(6), 1980. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/6/1980>
- Cancer Facts & Figures 2026*. (2026). American Cancer Society. Retrieved 25.02.2026 from
- Chua, A. V., Jr., Hernandez, A. R. B., Mendoza, M. J. L., & San Juan, M. D. (2024). Omega-3 Fatty Acids Increase Weight and Quality of Life Scores in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Cancer Cachexia: A Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*, 23, 15347354241275052. <https://doi.org/10.1177/15347354241275052>
- Cintoni, M., & Mele, M. C. (2023). The Role of Immunonutrition in Patients. *Nutrients*, 15(3), 780. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/3/780>
- Compton, S. L. E., Heymsfield, S. B., & Brown, J. C. (2024). Nutritional Mechanisms of Cancer Cachexia. *Annual Review of Nutrition*, 44(Volume 44, 2024), 77-98. <https://doi.org/https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062122-015646>
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., & Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, 12(5), 489-495. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70218-7)
- Fink, H., Langselius, O., Vignat, J., Rungay, H., Rehm, J., Martinez, R. X., Santero, M., Lopez-Perez, L., Inoue, M., Zeng, H., Shield, K., Morgan, E., Ilbawi, A., & Soerjomataram, I. (2026). Global and regional cancer burden attributable to modifiable risk factors to inform prevention. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-026-04219-7>
- Fiorindi, C., Baldini, G., Testa, G. D., Di Gloria, A., Travelli, A., Tognozzi, C., Romanazzo, S., Lavacchi, D., Foti, L. S., Amatucci, S., Alpigiano, G., Romagnoli, S., Antonuzzo, L., Cianchi, F., Nannoni, A., Hospital, C., Florence, U. o., Florence, & Italy. (2025). Effects of preoperative beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on preoperative nutritional and functional status during multimodal prehabilitation for patients undergoing neoadjuvant cancer therapy. *Clinical Nutrition ESPEN*, 69, 830. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.07.044>
- Gerlinger-Romero, F., Guimarães-Ferreira, L., Giannocco, G., & Nunes, M. T. (2011). Chronic supplementation of beta-hydroxy-beta methylbutyrate (HMB $\beta$ ) increases the activity of the GH/IGF-I axis and induces hyperinsulinemia in rats. *Growth Horm IGF Res*, 21(2), 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2010.12.006>
- Gianotti, L., Nespoli, L., & Sandini, M. (2024). Pharmaconutrition: Which substrates? *Eur J Surg Oncol*, 50(5), 106798. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.12.003>
- Gonzalez, H., Hagerling, C., & Werb, Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*, 32(19-20), 1267-1284. <https://doi.org/10.1101/gad.314617.118>
- Guo, Y., Ma, B., Li, X., Hui, H., Zhou, Y., Li, N., & Xie, X. (2023). n-3 PUFA can reduce IL-6 and TNF levels in patients with cancer. *Br J Nutr*, 129(1), 54-65. <https://doi.org/10.1017/s0007114522000575>
- Howes, N., Atkinson, C., Thomas, S., & Lewis, S. J. (2018). Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(8), Cd010954. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010954.pub2>

- Jin, X., Xu, X.-T., Tian, M.-X., & Dai, Z. (2022). Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve quality of life and survival, but not body weight in cancer cachexia: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Nutrition Research*, *107*, 165-178. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.09.009>
- Kaźmierczak-Siedlecka, K., Daca, A., Folwarski, M., Makarewicz, W., & Lebedzińska, A. (2020). Immunonutritional support as an important part of multidisciplinary anti-cancer therapy. *Cent Eur J Immunol*, *45*(4), 454-460. <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.103339>
- Liu, Y., Li, F., Hu, J., & Cui, J. (2024). The application of immunonutrition in patients with cancer: current status and future perspectives. *Holistic Integrative Oncology*, *3*(1), 45. <https://doi.org/10.1007/s44178-024-00112-w>
- Lu, H., Zhang, Z., & Liu, F. (2025). Comparison of EPA and DHA&EPA on body weight, BMI, and lean body mass in cancer patients: a network meta-analysis. *Support Care Cancer*, *33*(12), 1125. <https://doi.org/10.1007/s00520-025-10044-4>
- Ma, X., Pei, B., Wu, N., Wang, C., Yu, Y., & Yang, W. (2024). Current research and future prospects of immunonutrition in gastrointestinal malignancies [Review]. *Frontiers in Immunology, Volume 15 - 2024*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1420415>
- Malla, J., Zahra, A., Venugopal, S., Selvamani, T. Y., Shoukrie, S. I., Selvaraj, R., Dhanoa, R. K., Hamouda, R. K., & Mostafa, J. (2022). What Role Do Inflammatory Cytokines Play in Cancer Cachexia? *Cureus*, *14*(7), e26798. <https://doi.org/10.7759/cureus.26798>
- Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F.,...Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, *40*(5), 2898-2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
- Narimatsu, H., & Yaguchi, Y. T. (2022). The Role of Diet and Nutrition in Cancer: Prevention, Treatment, and Survival. *Nutrients*, *14*(16), 3329. <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/16/3329>
- Ouyang, Z., Chen, P., Zhang, M., Wu, S., Qin, Z., & Zhou, L. (2024). Arginine on immune function and post-operative obstructions in colorectal cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer*, *24*(1), 1089. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12858-7>
- Patel, S. J., Sanjana, N. E., Kishton, R. J., Eidizadeh, A., Vodnala, S. K., Cam, M., Gartner, J. J., Jia, L., Steinberg, S. M., Yamamoto, T. N., Merchant, A. S., Mehta, G. U., Chichura, A., Shalem, O., Tran, E., Eil, R., Sukumar, M., Guijarro, E. P., Day, C. P.,...Restifo, N. P. (2017). Identification of essential genes for cancer immunotherapy. *Nature*, *548*(7669), 537-542. <https://doi.org/10.1038/nature23477>
- Purcell, S. A., Elliott, S. A., Baracos, V. E., Chu, Q. S., & Prado, C. M. (2016). Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr*, *70*(11), 1230-1238. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.96>
- Rovesti, G., Valoriani, F., Rimini, M., Bardasi, C., Ballarin, R., Di Benedetto, F., Menozzi, R., Dominici, M., & Spallanzani, A. (2021). Clinical Implications of Malnutrition in the Management of Patients with Pancreatic Cancer: Introducing the Concept of the Nutritional Oncology Board. *Nutrients*, *13*(10). <https://doi.org/10.3390/nu13103522>
- Shuai, T., Tian, X., Xu, L. L., Chen, W. Q., Pi, Y. P., Zhang, L., Wan, Q. Q., & Li, X. E. (2020). Oral Glutamine May Have No Clinical Benefits to Prevent Radiation-Induced Oral Mucositis in Adult Patients With Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*, *7*, 49. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00049>
- Vidal-Casariago, A., Calleja-Fernández, A., Villar-Taibo, R., Kyriakos, G., & Ballesteros-Pomar, M. D. (2014). Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, *33*(6), 951-957. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.020>
- Wang, Y., Liu, R., Chang, M., Wei, W., Guo, Y., Jin, Q., & Wang, X. (2023). Does omega-3 PUFA-enriched oral nutritional intervention benefit cancer patients receiving chemo (radio) therapy? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*, *63*(18), 3081-3096. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1984199>

- Wilkinson, D. J., Hossain, T., Hill, D. S., Phillips, B. E., Crossland, H., Williams, J., Loughna, P., Churchward-Venne, T. A., Breen, L., Phillips, S. M., Etheridge, T., Rathmacher, J. A., Smith, K., Szewczyk, N. J., & Atherton, P. J. (2013). Effects of leucine and its metabolite  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. *J Physiol*, *591*(11), 2911-2923. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.253203>
- Yang, T., Yan, X., Cao, Y., Bao, T., Li, G., Gu, S., Xiong, K., & Xiao, T. (2021). Meta-analysis of Glutamine on Immune Function and Post-Operative Complications of Patients With Colorectal Cancer. *Front Nutr*, *8*, 765809. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.765809>
- Ye, J., Hu, Y., Chen, X., Chang, C., & Li, K. (2023). Comparative Effects of Different Nutritional Supplements on Inflammation, Nutritional Status, and Clinical Outcomes in Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*, *15*(12), 2772. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/12/2772>

### AICARDI–GOUTIERES SYNDROME TYPE 3

**Salehova GUNAY**

Scientific Research University of Pediatrics named after KY Farajova, Baku, 2026  
**ORCID ID:** 0000-0002-2434-2377

**Mammadova TURKANA**

Scientific Research University of Pediatrics named after KY Farajova, Baku, 2026  
**ORCID ID:** 0009-0002-4500-7452

**Mahmudova ZULFIYA**

Azerbaijan Republic Nakhchivan Autonomous Republic Central Children's Hospital named after Aziz Aliyev, 2026  
**ORCID ID:** 0009-0008-0765-5495

#### ABSTRACT

Aicardi–Goutières Syndrome (AGS) is a rare genetic disorder characterized by early-onset neuroinflammation. The disease presents with findings such as delayed brain development, seizures, severe irritability and characteristic intracranial calcifications. AGS is caused by mutations in the RNASEH2C gene and other related genes, leading to chronic interferon-mediated immune activation and white matter damage. In some cases, metabolic manifestations such as familial partial lipodystrophy may also be observed. The diagnosis is confirmed by genetic analysis, and treatment is generally focused on symptomatic and supportive care. AGS is an important genetic disorder that should be considered in the differential diagnosis of early-onset encephalopathy. A 3-month-old male infant was admitted to our clinic with complaints of high fever, cough, respiratory failure, and delayed physical and intellectual development. The patient had a pathological condition caused by a genetically confirmed **RNASEH2C c.478C>T** gene variant. Early diagnosis has prognostic significance in preventing progressive neurological symptoms and mortality.

**Keywords:** Aicardi–Goutières Syndrome, RNASEH2C, infant, early-onset encephalopathy

#### INTRODUCTION

Aicardi–Goutières syndrome is a group of inherited neuroinflammatory disorders that clinically mimic congenital viral infections. AGS was first described in 1984 and is now recognized as a type I interferonopathy. Several genetic subtypes have been identified, among which AGS3 is one of the most common. The disease follows an autosomal recessive inheritance pattern and typically presents in early infancy. The disease typically presents in infancy with progressive encephalopathy, intracranial calcifications, leukodystrophy and systemic inflammatory features that mimic congenital viral infection.

#### Case Presentation

A child aged 1 year and 4 months, born from the third pregnancy and second delivery at 36 weeks of gestation by operative (surgical) delivery, with a birth weight of 3100 gr. The mother's first pregnancy at the age of 21 years resulted in the birth of a full-term boy, currently 7 years old, whose somatic and neurological development is age-appropriate, with noted visual impairment. The second pregnancy at the age of 25 years ended in a spontaneous miscarriage at 4 weeks of gestation, with unknown etiology. The current pregnancy proceeded relatively satisfactorily, without acute infectious diseases or severe complications. In the last months of gestation, anemia was diagnosed in both the mother and the fetus, which raised concerns about potential perinatal neurological disorders. In the third trimester, the pregnancy was managed under enhanced dynamic monitoring, with regular ultrasound examinations, Doppler studies, and fetal heart rate monitoring performed up to twice weekly. There was no consanguinity between the parents. The family history was unremarkable. Immediately after birth, the infant cried, however, the sucking reflex was absent, and feeding was therefore provided with breast milk via a feeding tube.

In the early neonatal period, the child developed respiratory failure and respiratory distress syndrome, requiring respiratory support using CPAP, which resulted in improvement of respiratory function and restoration of spontaneous breathing. On the 20th day of life, necrotizing enterocolitis developed; the administered therapy led to clinical improvement. From the age of 3 months, due to the absence of independent feeding skills, the child was fed via a nasogastric tube, which continued until 5–6 months of age. After the introduction of thicker foods (porridge and purées), the need for tube feeding was eliminated.

At present, the child feeds independently on puréed and semi-solid foods, while marked difficulties with liquid intake persist. At the age of 1 year and 4 months, the child demonstrates severe psychomotor developmental delay: the child cannot hold the head, does not sit or walk, has a fixed gaze and minimal speech activity. Episodes of jerking movements followed by crying are noted, without clinically overt seizure activity. Currently, the weight is 10.5 kg, height is 80 cm and head circumference is 46 cm. Muscle tone is markedly reduced in the lower extremities, while limited activity is preserved in the upper extremities.

**Laboratory findings** (at the time of hospitalization):

**Complete blood count (CBC):** WBC:  $13.22 \times 10^3/\mu\text{L}$ , RBC:  $2.44 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hemoglobin (HGB): 7.1 g/dL, Hematocrit (HCT): 22.6%, Mean corpuscular volume (MCV): 92.6 fL, Red cell distribution width–SD (RDW-SD): 60 fL, Lymphocytes (LYM):  $7.09 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Monocytes (MON):  $1.38 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Platelets (PLT):  $110 \times 10^3/\text{MI}$

**Biochemical parameters:** Iron: 479.6 ng/mL, Ferritin: 466 ng/mL, Lactate dehydrogenase (LDH): 360 U/L, Alanine aminotransferase (ALT): 27.05 U/L, Aspartate aminotransferase (AST): 26.7 U/L, Total bilirubin: 0.20 mg/mL, Direct bilirubin: 0.09 mg/mL, Folic acid: 20.0 ng/mL, Vitamin B12: 222 pg/mL, Vitamin D(25-OH) Total: 101 ng/ml, Total cholesterol: 122 mg/dL, LDL cholesterol: 86 mg/dL, Triglycerides (TG / TGL): 144 mg/dL, Glucose: 76 mg/dL, HDL cholesterol: 29 mg/dL, Insulin: 6.1 IU/mL

**Instrumental investigations:** Neurosonography:

Dilatation of the lateral ventricles was detected: Right: 7/6 mm, Left: 7/6 mm (normal  $\leq 4$  mm)  
Conclusion: signs of mineralizing vasculopathy and moderate dilatation of the lateral ventricles.

**Echocardiography** (color Doppler echocardiography):

- Left ventricular systolic function: LVEF  $\approx 67\%$
- Mitral valve: no pathology
- Tricuspid and pulmonary valves: mild regurgitation
- Aortic valve: probably functionally bicuspid, mild regurgitation
- Visceroatrial situs: *situs solitus*
- Atrioventricular and ventriculoarterial connections: concordant
- Interatrial septum: secundum-type atrial septal defect (ASD), 2.3 mm

**Cranial MRI findings:**

1. Cortical atrophy: Both cerebral hemispheres show reduced cortical volume, deepened sulci, enlarged subarachnoid spaces and dilatation of the lateral and third ventricles (atrophy).
2. White matter signal abnormalities: White matter of both cerebral hemispheres is diffusely hyperintense on T2-weighted images (T2WI) and diffusely hypointense on T1-weighted images (T1WI), consistent with defective myelination.
3. Internal capsules: Similar signal changes are observed along both internal capsules.
4. Cerebellar white matter: Increased signal intensity in the white matter of the cerebellar hemispheres on T2WI.
5. FLAIR imaging: The FLAIR signal of the cerebral white matter is hypointense, close in intensity to CSF.

6. Subcortical involvement: This pathological signal, affecting the entire white matter, also involves the subcortical “U” fibers.
7. Diffusion restriction: No diffusion restriction detected in the cerebral or cerebellar white matter.
8. Corpus callosum: Thinned.
9. Basal ganglia and thalami: Normal bilaterally. Brainstem: unremarkable.

#### **Genetic testing:**

Due to suspected inherited metabolic disorder, molecular genetic analysis was performed.

Whole-genome sequencing of peripheral blood DNA revealed: A heterozygous missense mutation in the LMNA gene (c.1357C>G), Lipodystrophy, familial partial, type 2 OMIM#151660. classified as likely pathogenic based on: A homozygous nonsense mutation in the **RNASEH2C gene (c.478C>T)** confirming the diagnosis of Aicardi-Goutières syndrome 3.

On physical examination, the patient exhibited microcephaly, axial hypotonia with evolving spasticity in the lower limbs, and poor visual tracking. Erythematous lesions are observed on the upper eyelids. No dysmorphic facial features were observed. Intermittent low-grade fevers were reported by the parents. Neurological examination showed increased muscle tone, exaggerated deep tendon reflexes, developmental delay or regression, spasticity and dystonia, seizures, hypotonia evolving into hypertonia. Feeding difficulties and failure to thrive were also noted.

#### **MANAGEMENT AND TREATMENT**

There is no curative treatment for AGS3. Management is primarily supportive and symptomatic: Antiepileptic drugs for seizure control, physiotherapy and rehabilitation, nutritional support. Recent studies suggest potential benefit from: Janus kinase (JAK) inhibitors, which reduce interferon signaling, experimental anti-inflammatory and immunomodulatory therapies. Early diagnosis may improve symptom management and quality of life

#### **PROGNOSIS**

Aicardi–Goutières syndrome type 3 is a severe, early-onset neuroinflammatory disorder caused by biallelic pathogenic variants in the **RNASEH2C** gene. The prognosis is generally poor, though it varies depending on the age of onset, severity of neurological involvement, and quality of supportive care. The prognosis of AGS3 is variable. Some patients experience severe neurological disability, while others retain partial motor and cognitive function.

#### **CONCLUSION AND DISCUSSION**

Aicardi–Goutières syndrome type 3 is a rare genetic interferonopathy caused by mutations in the **RNASEH2C** gene. It presents with early-onset neuroinflammation and variable neurological impairment. Advances in genetic testing and understanding of interferon signaling have improved diagnosis and opened new avenues for targeted therapy. Continued research is essential to develop effective treatments for this debilitating condition. This case underscores the importance of considering Aicardi–Goutières syndrome type 3 in infants presenting with early-onset neurodevelopmental regression and intracranial calcifications. Early genetic diagnosis allows appropriate management, avoidance of unnecessary antiviral treatments, and accurate family counseling.

#### **REFERENCES**

- Adang LA et al. *Development of a neurologic severity scale for Aicardi-Goutières Syndrome*. Discusses clinical characterization and outcome measures useful for studies and trials. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020.
- Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jul;15(7):429–40.
- Crow YJ, Chase DS, Lowenstein SJ, et al. Aicardi–Goutières syndrome: a monogenic type I interferonopathy with clinical and genetic heterogeneity. *Scand J Immunol*. 2023;98(7):e13245. PMID: 37515439.

- Dell'Isola GB, et al. *Clinical spectrum and currently available treatment of type I interferonopathy Aicardi-Goutières syndrome*. World Journal of Pediatrics. 2023 (review based on 2022 literature) – Comprehensive analysis of clinical features, phenotypic variability, and treatment approaches in AGS, including interferon signaling and symptomatic management.
- Livingston JH, Crow YJ. Neurologic phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi–Goutières syndrome and beyond. *Neuropediatrics*. 2016;47(6):355–360. PMID: 27643693.
- Iddir S, Lounis B, Ouarab M, et al. Aicardi–Goutières syndrome with atypical presentation: RNASEH2B mutation in an infant without microcephaly or intracranial calcifications. *Pan Afr Med J*. 2025;51:102. PMID: 41116827.
- Zhu, J., et al. (2022). *Cinical report and genetic analysis of a child with Aicardi-Goutières syndrome type 3 due to compound heterozygous variants of the RNASEH2C gene*. Chinese Medical Association Publishing House Ltd. (PubMed ID: 36585007)

## SURGICAL REPAIR OF SALTER-HARRIS TYPE II FRACTURE OF DISTAL FEMUR IN A GOLDEN JACKAL (*CANIS AUREUS*)

**Arş. Gör. Dr. Can NACAR**

Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Wild Animal Diseases  
**ORCID:** 0000-0001-8252-1130

**Dr. Öğr. Üyesi Kamil Serdar İNAL**

Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Surgery  
**ORCID:** 0000-0003-0690-5743

**Prof. Dr. Hatice Özlem NİSBET**

Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Surgery  
**ORCID:** 0000-0001-9981-1193

### ABSTRACT

The golden jackal (*Canis aureus*) is a medium-sized wild canid species that has recently expanded its range across southeastern Europe and Anatolia. Increasing urbanization and habitat fragmentation have led to more frequent vehicle-wildlife collisions, resulting in a higher incidence of traumatic injuries among wild carnivores. Despite this, clinical data regarding the surgical management and rehabilitation of golden jackals are scarce in the veterinary literature. This case report aims to describe the clinical findings, surgical stabilization, and rehabilitation process of a golden jackal with a distal femoral fracture, thereby contributing to the understanding of orthopaedic trauma management in this species. A juvenile golden jackal was found injured near a main road and brought to our wildlife unit. Physical examination revealed non-weight-bearing lameness of the left hindlimb and abrasions around the stifle joint. Radiographic evaluation confirmed a Salter-Harris Type II fracture of the left distal femur. The fracture was surgically stabilized using two 1.5 mm crossed intramedullary Kirschner wires under general anaesthesia. Postoperative care included analgesic and antibiotic administration, movement restriction for seven days, and subsequent gradual physiotherapy. Progressive weight-bearing was observed by the third postoperative week. Radiographic follow-up demonstrated proper bone union. The jackal regained full mobility and was successfully released back into its natural habitat on postoperative day 40. Intramedullary cross-pinning effectively stabilizes distal femoral fractures in golden jackals, highlighting the importance of early orthopaedic intervention and species-specific postoperative care in wildlife medicine.

**Keywords:** *Canis aureus*, Distal femur fracture, Orthopaedics, Rehabilitation, Wild mammals

### INTRODUCTION

Golden jackals are found in a range of habitats shaped by human activity, including natural deciduous and mixed forests, woodland and scrubland areas, in lowland regions surrounding deltas and plains, pine forests, maquis shrublands, river habitats, and anthropogenic or degraded environments such as agricultural lands (Ambarlı et al., 2016). In Türkiye, golden jackals are primarily distributed across most coastal regions and along river valleys in the interior, up to altitudes of 1,500 metres (Ambarlı et al., 2016). A small population is also present in high-altitude riverine habitats in the southeastern region (Ambarlı et al., 2016). Golden jackals inhabit approximately two-thirds of the country, covering an estimated area of 289,350 km<sup>2</sup>, with the exception of the high plateaus and mountainous regions of Central Anatolia, parts of the Mediterranean, and Eastern Anatolia (Ambarlı et al., 2016). Recently, the dispersal movements of jackal populations into Central and Eastern Anatolia via riverbeds and road networks have been observed (Ambarlı and Bilgin, 2013). The primary threats to golden jackals in Turkey are habitat destruction due to the construction of hydroelectric power plants, the development of new roads, and the degradation of riverine habitats, particularly in the Black Sea and Mediterranean regions. In other parts of the country, overhunting and road mortality caused by vehicle collisions constitute the main threats (Ambarlı et al., 2016).

Although reports on fracture treatment in golden jackals are limited (Nikzad et al., 2022), this case report aims to describe the surgical procedure, postoperative findings, and rehabilitation process of a golden jackal with a Salter–Harris Type II distal femoral fracture.

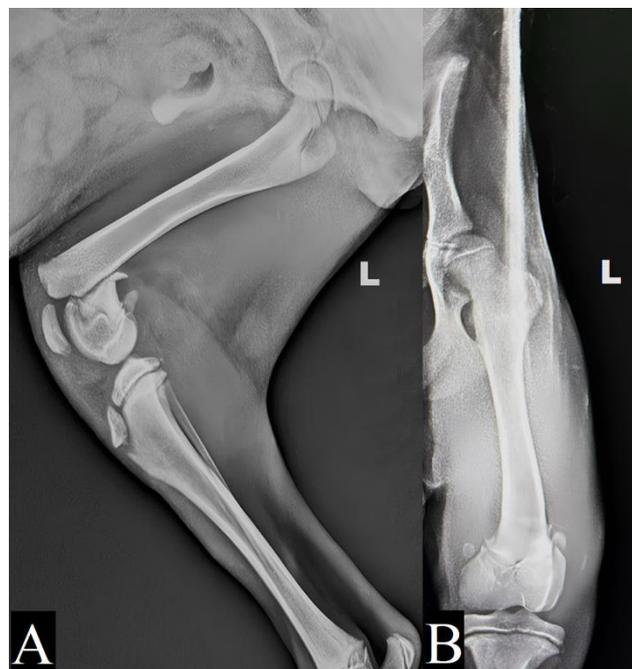
## MATERIALS AND METHODS

A 6-month-old, 6 kg male golden jackal was presented to the Department of Wild Animal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, after being found near a roadside by a civilian. The procedures followed in the present study are part of routine veterinary practice and constitute a routine treatment/intervention for animals with traumatic lesions. Therefore, since the presented study falls within the scope of "Clinical applications for diagnosis and treatment purposes", which is described in the first article of the "Regulation on the working procedures and principles of animal experiments ethics committees" said regulation, the HADYEEK permission of the Local Ethics Committee for Animal Experiments (HADYEEK) was not required (Article 8, paragraph (k) of the "Regulation on the working procedures and principles of animal experiments ethics committees, February 15, 2014 / 28914). Information regarding the golden jackal's location and initial physical condition was provided by the member of the public who brought the animal to the clinic. On presentation, clinical examination revealed superficial abrasions and non-weight-bearing lameness of the left hindlimb. The jackal was in a debilitated state, consistent with a juvenile individual having sustained recent trauma. Physical, orthopaedic, and neurological assessments, as well as sample collection for laboratory analysis, were conducted under light restraint using an appropriate mouth mask. Anisocoria was observed during the neurological examination, raising suspicion of cranial trauma. Consequently, oral intake of food and water was withheld, and supportive intravenous fluid therapy was initiated to ensure hydration and systemic stability.

Blood samples were collected for Complete Blood Count (CBC) examination and Canine Distemper Virus (CDV) analysis. In addition, for the definitive diagnosis of CDV infection, conjunctival swab samples were taken and CDV antibody and antigen titration values were analysed using the V-check V200 device. The results of the CDV Ag and Ab test kits were negative. The hemogram values in the CBC analysis showed no abnormalities.

Following the laboratory analyses, the examination and rehabilitation process of the golden jackal was initiated. The golden jackal's general condition, including the head trauma, was stabilized prior to surgery through supportive treatments. Crepitation and pain were evident on palpation of the left femur. Radiographic examination revealed no abnormality in the thorax. Mediolateral and craniocaudal views of the left hind limb revealed a Salter-Harris type II fracture at the distal femur (Figure 1).

Crystalloid and colloid balanced electrolyte solutions and 5% dextrose solution were prepared for the supportive treatment of the golden jackal in the intensive care unit. They were administered IV at a dose of 20 ml/kg/hour to prevent hypoglycaemia due to fasting. Ceftriaxone sodium was administered at a dose of 30 mg/kg twice daily preoperatively and for 7 days postoperatively for antibacterial treatment. Meloxicam 0.2 mg/kg daily was given preoperatively and for 4 days postoperatively for analgesic treatment, and ranitidine 2 mg/kg was administered.



**Figure 4:** Preoperative radiographic views of the case. (A) Mediolateral and (B) craniocaudal radiographic views of the hind limbs of a golden jackal. Note the Salter-Harris Type II fracture of the left femur.

A constant rate infusion (30 mg ketamine, 150 mg lidocaine and 10 mg morphine in 500 ml 0.9% NaCl) was administered for multimodal analgesia at 10 ml/kg/h intraoperatively and 2 ml/kg/h postoperatively. Mannitol was used at 1.5 g/kg IV every 8 hours on the first day. The golden jackal was hospitalised in an environment with reduced stressors, such as noise, light, and human-animal sounds. After 36 hours of continued treatment, the golden jackal's neurological examination was normal.

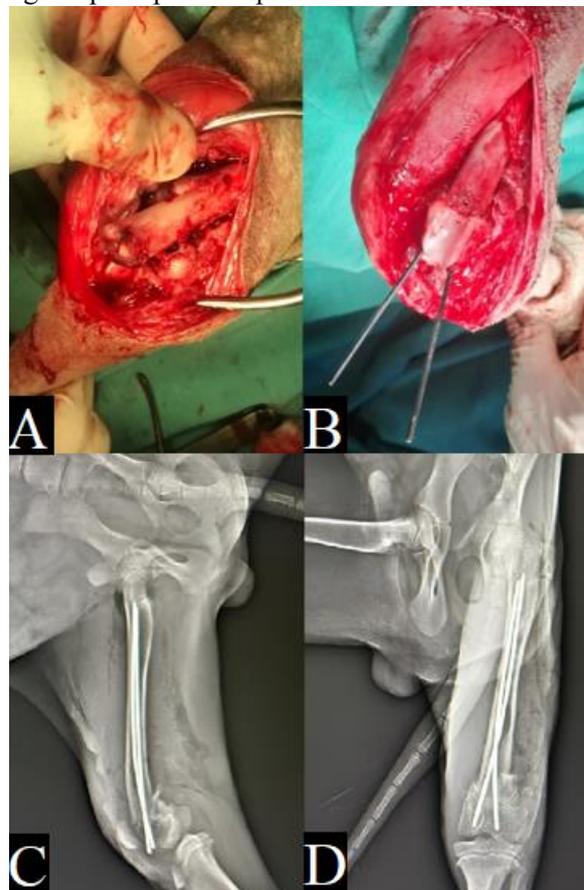
The anaesthesia was initiated in the golden jackal with an induction dose of approximately 6 mg/kg propofol. The golden jackal was intubated, and the anaesthesia was maintained with 2% isoflurane in oxygen. The golden jackal was placed in right lateral recumbency. The left hind limb was clipped and prepared under aseptic surgical conditions. Hypochlorous acid was applied to the area for asepsis. The distal femur was approached surgically through a lateral parapatellar incision. Anatomical reduction of the fracture fragments was achieved.

The fracture was stabilised with two 1.5 mm intramedullary cross K-wires from the lateral and medial condyles towards the proximal femur (Figures 2A, B, C, D). The surgical site was closed routinely. The golden jackal was kept in a 1 m<sup>3</sup> individual cage during the postoperative period to restrict movement.

A splint bandage was applied to support the immobilization of the fracture and protect the surgical wound. On the 7th postoperative day, the bandage was removed, and the golden jackal was moved to a 15 m<sup>2</sup> room with a temperature of 22–24 °C, which allowed controlled movement thereby reducing the risk of trauma over 2 weeks. On the 24th postoperative day, a rehabilitation process was applied for 10 days, to help the golden jackal adapt to wildlife after its return. In this process, the food was hidden with the help of some obstacles so that the golden jackal could search and find it with its sense of smell and was given as a whole for mouth-jaw development. During the rehabilitation process, it was observed that the golden jackal lost two deciduous teeth. Based on this, its age was determined to be 6 months. During the rehabilitation process, the golden jackal was allowed to move freely in the rooms where it was kept. The intact and fractured femur lengths were measured on radiographs, for comparison, before the golden jackal was released.

### FINFINGS AND DISCUSSION

Postoperative orthogonal radiographs were taken at 2-week intervals, and no complications related to the implant or fracture fragments were observed. The golden jackal was able to carry its body weight without lameness on the 14th postoperative day. A bridge callus was detected at the fracture line on the 28th postoperative day. On the 21st postoperative day, it was determined that it could perform its daily physical activities (e.g., running, crawling, and jumping) in accordance with its physiology. Before the golden jackal was released into nature, it was kept under observation to ensure that it could successfully perform physiological movements such as finding food, walking, running, and jumping to adapt to wildlife by the 40th postoperative day. Since the K-wires were embedded in the bone, they could not be removed after the fracture had healed. The intact and fractured femur lengths were 113.3 mm and 114.7 mm, respectively, on the 40th postoperative day. It was released to an area suitable for the nature of the golden jackal, where a known population is present, in line with the location information. No aggressive behaviour was observed in the golden jackal in the post-operative period.



**Figure 5:** Intraoperative views (A) before and (B) after fracture stabilisation. Postoperative radiographs in the (C) mediolateral and (D) craniocaudal views.

Due to its young age, low body weight, and size, the subject was able to undergo daily care, while examinations were carried out safely with the help of a muzzle without the need for any sedative agent. All applications in the rehabilitation process were carried out by one staff member in an isolated area. This case report presents the successful management of the Salter-Harris fracture and rehabilitation process in a golden jackal. There is very limited information about successful femur fracture repair in wild animals. However, in domestic small animals, distal femur fractures account for approximately 25% of all femur fractures (Dehghani, 2013). There is very limited data on long bone fractures and successful operative procedures in wild animals. Fractures of the tibia in the Brazilian fox (*Pseudalopex vetulus*) (Barranco, 2016); humerus fracture in the raccoon (*Procyon lotor*) (Gunay, 2022); femur fracture in the large armadillo (*Myrmecophaga tridactyla*) (Barssalho, 2021); femur fracture in the grey wolf (*Canis lupus*) (Dehghani et al., 2013); humerus fracture in the golden jackal (*Canis aureus*) (Nikzad et al., 2022); femur fracture in the jaguarundi (*Herpailurus yagouaroundi*) (Cassanego et al., 2024); radius-ulna fracture in the Iberian wolf (*Canis lupus signatus*) (Silva, 2016); humerus fracture in the red fox (*Vulpes vulpes*) (Anagnostou, 2015); femur fracture in wild stoats (*Mustela erminea*) (King, 2023); radius-ulna fracture in the llama (*Lama glama*) (Woods et al., 2021) have been reported. However, there is no study in the literature reporting results on the surgical management of femur fractures in golden jackals and the rehabilitation process.

In the management of these fractures, internal methods including plate, pin, and wire combinations, dynamic intramedullary cross pin technique, locking intramedullary pin technique, and external fixator, or combinations of these techniques, would be appropriate (Altunatmaz et al., 2017; Beale, 2004; Cassanego et al., 2024; Harasen, 2002; Roberts and Meeson, 2022). Surgical methods vary depending on the fracture type, species, and clinical conditions. In this case report, the fracture was stabilized with intramedullary cross K-wires. The golden jackal, a wild canid species, is kept in cages and larger restricted areas due to its excessive movement and aggression, similar to that of other species (Dehghani et al., 2013). For this reason, internal fixation was preferred over external fixation because external fixation frame protection and pin site care may be difficult in wild canids.

Permanent bridging of the diaphysis and metaphysis is not recommended in animals with incomplete bone growth. Therefore, in managing Salter-Harris fracture, a stabilization method comprising smooth pins, which are designed not to permanently bridge the diaphysis and metaphysis and thus eliminate the need for implant removal, should be preferred (Perry and Woods, 2018). In this case report, the K-wires were not removed because all pins were embedded in the femur. The remaining pins in the femur pose a potential risk to the golden jackal during hunting. However, the lengths of the intact and fractured femurs were similar on the 40th postoperative day. Also, the golden jackal was observed performing its daily physical activities such as running comfortably before being released into the wild. Its young age is anticipated to provide fast recovery potential, and it is likely to hunt easily in nature.

It is known that wildlife release protocols, including the decision to release wild animals with internal implants, vary among countries depending on national legislation and rehabilitation standards (Guy et al., 2013). Fugazzotto et al. (2022) reported the release of wolves that had undergone spinal surgery, without removing stabilising implants prior to release, following the completion of the rehabilitation process. This approach is based on the principle that wild animals should be released as soon as they are deemed fit for survival, without prolonging captivity or human influence unnecessarily (Fugazzotto et al., 2022). Previous studies have reported that wild carnivores subjected to various traumas in the past can be successfully returned to nature following an appropriate rehabilitation period, with positive implications for both animal welfare and species conservation (Ciucci et al., 2010; Rio-Maior et al., 2016). Such releases may help avoid euthanasia or prolonged captivity, allowing the animals to regain their natural behaviours and resume vital activities such as reproduction (Ciucci et al., 2010; Mullineaux, 2014; Thiel, 2000). Moreover, if the rehabilitated individual does not negatively impact the survival of conspecifics after release, the process is considered meaningful in terms of conservation (BWRC, 2023). However, the identification of high-risk areas, such as those with intense human-wildlife conflict, high densities of free-ranging dogs, or elevated infectious disease risk, is essential in evaluating release decisions (Godinho et al., 2011).

The general consensus is that rehabilitation and release decisions should be made on an individual and case-by-case basis, and that, wherever possible, released animals should be included in long-term post-release monitoring programmes (BWRC, 2023; Fugazzotto et al., 2022; Rio-Maior et al., 2016)

When all aspects are considered together, the knowledge and experience gained during the treatment and rehabilitation process are of considerable value, as they may contribute to the future care and medical management of rare or threatened species (BWRC, 2023)

In a study reporting the radius-ulna osteosynthesis and rehabilitation process in the Iberian wolf, it was found that a continuous combination of morphine-dexmedetomidine-ketamine was needed for routine examination and welfare observation of the wolf (Silva et al., 2016). In this case report, a successful rehabilitation process was achieved using the internal fixation method chosen for a young golden jackal with relatively low body weight and aggression level. Thanks to its adaptable temperament, the animal underwent the entire rehabilitation process, postoperative care, and examination safely with the help of a muzzle, without the need for sedative agents. However, it should not be forgotten that in the case of wild animals, all mechanical and chemical precautions should be employed as necessary, regardless of temperament, weight, and species. Throughout the rehabilitation process, the animals were subjected to cage conditions that varied according to their condition, and they were handled by only one staff member and kept in an isolated area from stress factors such as other animal sounds and odours. We believe that all these practices contributed to a successful osteosynthesis and rehabilitation process.

## CONCLUSION

In conclusion, the favourable clinical results of managing a golden jackal's Salter-Harris fracture, with an internal fracture management technique, have been reported. It was seen that the pins remaining in the bone did not prevent the bone from growing, and as a result, the golden jackal was released into the wild.

## REFERENCES

- Altunatmaz, K; Karabagli, M; Aydin Kaya, D; Güzel, Ö; Eravci Yalin, E; Ugurlu, Ü; et al. (2017). The treatment of supracondylar and diaphyseal femoral fractures in cats using intramedullary two-way stacked kirschner wire application. *Turk J Vet Anim Sci*, 41:282-7.
- Ambarlı, H and Bilgin, C (2013). First record of a melanistic golden jackal (*Canis aureus*, Canidae) from Turkey. *Mammalia*, 77(2): 219-22.
- Ambarlı, H; Ertürk, A and Soyumert, A (2016). Current status, distribution, and conservation of brown bear (Ursidae) and wild canids (gray wolf, golden jackal, and red fox; Canidae) in Turkey. *Turk Zool Derg*, 40: 944-56.
- Anagnostou, T; Flourak, E; Kostakis, C; Komnenou, A; Prassinou, N and Raptopoulos D (2015). Anesthetic management of a 4-month-old red fox (*Vulpes vulpes*) for orthopedic surgery. *J Zoo Wildl Med*, 46(1): 155-7.
- Barranco, GHF; Barssalho, MA; Almeida, DA; Ferreira, JZ; Fernandez S, Cruvinel TMdA, et al. (2016). External skeletal fixator intramedullary pin "Tie-in" for the repair of comminuted tibial fracture in a Brazilian fox (*Pseudalopex vetulus*). *Acta Sci Vet*, 44.
- Barssalho, MA; Barranco, GHF; Padula, K; Almeida, DA; Oliveira, GHD; Vilella, MSF; et al. (2021). The use of a locking plate for the treatment of femoral diaphyseal fracture in giant anteaters (*Myrmecophaga tridactyla*). *Acta Sci Vet*, 49.
- Beale, B (2004). Orthopedic clinical techniques femur fracture repair. *Clin Tech Small Anim Pract*, 19(3): 134-50.
- British Wildlife Rehabilitation Council (2023). Ethics in wildlife rehabilitation. British Wildlife Rehabilitation Council. Retrieved October 16, 2025, from <https://www.bwrc.org.uk/ethics/>
- Cassanego, GR; Rahal, SC; Alievi, MM; Vaccarin, CV and De Nardin Peixoto, G (2024). Dynamic intramedullary crosspinning technique for the treatment of distal femoral metaphyseal fracture in a free-ranging jaguarundi (*Herpailurus yagouaroundi*). *Vet Rec Case Rep*, 12(3).
- Ciucci, P; Reggioni, W; Maiorano, L and Boitani, L (2010). Long-Distance Dispersal of a Rescued Wolf from the Northern Apennines to the Western Alps. *J Wildl Manage*, 73(8): 1300-6.

- Dehghani Nazhvani, S; Raayat Jahromi, AR; Foroud, M; Vesal, N and Hooman, F (2013). Surgical repair of distal femoral fracture in a wild gray wolf (*Canis lupus*). Iran J Vet Res, 14-2: 165-8.
- Fugazzotto, D; Costa Devoti, C; Dumas, MP; Teani, C; Berti, E and Zeira, O (2022). Diagnostic and Treatment of Spinal Fracture and Luxation in Italian Wolves (*Canis lupus italicus*). Animals (Basel), 12(21).
- Godinho, R; Llaneza, L; Blanco, JC; Lopes, S; Alvares, F; Garcia EJ, et al. (2011). Genetic evidence for multiple events of hybridization between wolves and domestic dogs in the Iberian Peninsula. Mol Ecol, 20(24):5154-66.
- Gunay, E; Altundag, Y and Ozsoy, S (2022). Humerus fracture treatment in a raccoon after dog attack. Acta Veterinaria Eurasia.
- Guy, AJ; Curnoe, D and Banks, PB (2013). A survey of current mammal rehabilitation and release practices. Biodivers Conserv, 22(4): 825-37.
- Harasen, G (2002). Fractures involving the distal extremity of the femur: Part 2 — The mature patient. Can Vet J, 43(2): 131-2.
- King, CM (2023). Survival of femur fractures in wild stoats (*Mustela erminea*). Animal Welfare, 30(4): 461-6.
- Mullineaux, E (2014). Veterinary treatment and rehabilitation of indigenous wildlife. J Small Anim Pract, 55(6): 293-300.
- Nikzad, R; Torghabe, A; Rouhani, M; Nikzad, M and Behzadi, A (2022). Report of surgical correction of comminuted fracture in humerus of golden jackal (*Canis aureus*, Linnaeus 1758) by intramedullary pinning, cerclage wire, and external coaptation. The 6th International Symposium on Veterinary Surgery the 15th Iranian Symposium on Veterinary Surgery, Anesthesia and Diagnostic Imaging, 277-78.
- Perry, KL and Woods, S (2018). Fracture management in growing animals. Companion Animal, 23.
- Rio-Maior, H; Beja, P; Nakamura, M; Santos, N; Brandão, R; Sargo R, et al. (2016). Rehabilitation and post-release monitoring of two wolves with severe injuries. J Wildl Manage, 80(4):729-35.
- Roberts, VJ and Meeson, RL (2022). Feline femoral fracture fixation What are the options? J Feline Med Surg, 24: 442-63.
- Silva, FC; Sargo, RF; Sousa, LC; Rio-Maior, H; Brandão, R; Santos N, et al. (2016). Treatment of a forelimb fracture and rehabilitation of a free-ranging Iberian wolf (*Canis lupus signatus*). Pesqui Vet Bras, 36(5):412-6.
- Thiel, R (2000). Successful release of a wild wolf, *Canis lupus*, following treatment of a leg injury. Can Field Nat, 114: 317-9.
- Woods, LS; Rahal, SC; Teixeira, RHF; Mamprim, MJ; Teixeira, CR; Mesquita LdR, et al. (2021). Type II resin-acrylic external skeletal fixation in the repair of proximal radial and ulnar fracture in a llama (*Lama glama*). Acta Veterinaria Eurasia, 47(2):117-20.

**TÜRKİYE’DE HEMŞİRELİK ALANINDA KANITA DAYALI UYGULAMALARA  
YÖNELİK YAPILAN LİSANSÜSTÜ TEZLERİN TARANMASI: BİR KAPSAM  
İNCELEMESİ**

*A SCOPING REVIEW OF POSTGRADUATE THESES ON EVIDENCE-BASED PRACTICES IN  
NURSING IN TURKEY*

**Meryem KAR**

Istanbul University, Faculty of Nursing, Department of Internal Medicine Nursing, Istanbul, Turkey  
**ORCID:** 0009-0000-7479-2985

**Nurten ÖZEN**

Istanbul University, Faculty of Nursing, Department of Internal Medicine Nursing, Istanbul, Turkey  
**ORCID:** 0000-0003-3988-0474

**Cansu POLAT DÜNYA**

Istanbul University, Faculty of Nursing, Department of Internal Medicine Nursing, Istanbul, Turkey  
**ORCID:** 0000-0002-3029-0446

**ÖZET**

**Giriş:** Bu kapsam incelemesi, kanıta dayalı uygulamaların (KDU) hemşirelikte bakım kalitesini artırmadaki öneminden hareketle, Türkiye’de hemşirelik alanında KDU’ya yönelik lisansüstü tezlerdeki eğilimleri ortaya koymayı amaçlamaktadır.

**Materyal ve Metot:** Retrospektif ve tanımlayıcı tasarımla yürütülen çalışmada, YÖK Ulusal Tez Merkezi’nde 2020–2025 yılları arasında yayımlanan, “kanıta dayalı uygulamalar”, “hemşirelik” ve “yoğun bakım” anahtar kelimelerini içeren, erişime açık tezler taranmıştır. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 24 tez çalışma kapsamına alınmıştır.

**Bulgular:** İncelenen tezlerin %87,5’i yüksek lisans, %12,5’i doktora tezidir. Çalışmaların %79,2’si tanımlayıcı/ilişkisel/kesitsel-nitel, %20,8’i müdahale türündedir. Tezlerin büyük kısmı hemşirelerin KDU’ya yönelik bilgi, tutum ve farkındalıkları ile enfeksiyonların önlenmesi, basınç yaralanmaları, enteral beslenme ve hasta güvenliği gibi klinik alanlara odaklanmıştır.

**Tartışma:** Tezlerin ağırlıklı olarak tanımlayıcı nitelikte olduğu, KDU’nun uygulamaya aktarımını doğrudan hedefleyen müdahale çalışmalarının sınırlı kaldığı görülmektedir. Bulgular, bireysel düzeyde tutum ve farkındalığın ele alındığını; kurumsal ve uygulamaya dönük dönüşümün görece zayıf olduğunu göstermektedir.

**Sonuç:** Türkiye’de hemşirelik alanında KDU’ya yönelik lisansüstü tezlerin sayısı artmakla birlikte, çalışmaların çoğu durum saptamaya yöneliktir. Klinik ve yönetsel düzeyde uygulanabilir, müdahale temelli araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kanıta dayalı uygulamalar, hemşirelik, yoğun bakım, lisansüstü tezler, kapsam incelemesi

**ABSTRACT**

**Introduction:** This scoping review aims to identify trends in postgraduate theses on evidence-based practice (EBP) in nursing in Türkiye, highlighting the role of EBP in improving care quality.

**Methods and materials:** A retrospective, descriptive design was used. Theses published between 2020–2025 in the National Thesis Center of the Council of Higher Education (YÖK) were searched using the keywords “evidence-based practice,” “nursing,” and “intensive care.” Twenty-four accessible theses meeting the inclusion criteria were included.

**Results:** Of the included theses, 87.5% were master’s and 12.5% doctoral. Most studies were descriptive/relational/cross-sectional-qualitative (79.2%), while 20.8% were interventional. Topics mainly focused on nurses’ EBP knowledge, attitudes, and awareness, and clinical areas such as infection prevention, pressure injuries, enteral nutrition, and patient safety.

**Discussion:** The theses were predominantly descriptive, with limited interventional studies directly targeting the implementation of EBP. Findings indicate a focus on individual-level attitudes and awareness, while institutional and practice-level transformation remains limited.

**Conclusions:** Although the number of postgraduate theses on EBP in nursing in Türkiye is increasing, most remain at the situation-assessment level. There is a need for more interventional studies with direct clinical and managerial applicability.

**Keywords:** Evidence-based practice, nursing, intensive care, postgraduate theses, scoping review

## GİRİŞ

Kanıtla dayalı uygulama (KDU) (Evidence-based practice (EBP)), klinik karar verme sürecinde en iyi araştırma kanıtlarının hastaların değerleri, tercihleri ve klinik koşullarıyla bütünleştirilmesini ifade etmektedir. Geleneksel uygulamalara ve inançlara dayalı karar verme anlayışından uzaklaşarak, güncel araştırma bulgularına dayalı bakım sunmayı amaçlar ve bu yönüyle bireylerin her zaman mümkün olan en iyi sağlık hizmetini almasını hedefler. KDU yaklaşımı 1990'lı yıllardan itibaren uluslararası sağlık sistemlerinde giderek daha fazla benimsenmiş; özellikle hemşirelikte kalite güvencesi, güvenilir hizmet sunumu ve profesyonel hesap verebilirliğin artırılması gereksinimleri bu eğilimin temel nedenleri arasında yer almıştır. Çok sayıda araştırmacı, KDY'nın hem sağlık bakımının genel kalitesini yükseltebileceğini hem de hemşirelerin mesleki gelişimi, yetkinliği ve sorumluluk bilinci üzerinde önemli etkiler yaratabileceğini vurgulamaktadır. Ek olarak, KDU'nun etkisiz bakım uygulamalarına bağlı maliyetleri azaltabileceği, bakımın sunumundaki coğrafi farklılıkları sınırlayabileceği ve hastalar için tedavi risklerini düşürebileceği bildirilmektedir. Sağlık bakım maliyetlerindeki küresel artış göz önüne alındığında, klinik kararların tedavi faydaları ve maliyetlerinin daha eleştirel biçimde değerlendirildiği bir zemine kaydığı görülmektedir.

KDU, bilimsel araştırma ve kalite geliştirme süreçlerinden farklı ancak tamamlayıcı bir konumdadır. Araştırma, kanıtların sınırlı olduğu durumlar için yeni bilgi üretirken; kalite iyileştirme, bakımın mevcut kanıtlarla uyumunun izlenmesini ve geliştirilmesini içerir. Buna karşılık KDU, mevcut kanıtların klinik uzmanlık ve hasta/aile değerleriyle bütünleştirilerek her hastaya özgü bakım planlarının oluşturulmasına olanak tanır.

Son yıllarda yaşanan iki önemli gelişme KDU'nun hemşirelik uygulamalarında daha güçlü bir şekilde yer bulmasını desteklemektedir. Bunlardan ilki, hemşirelerin KDU sürecine rehberlik eden çok sayıda modele erişiminin artmasıdır. Bu modellerin bazıları bireysel kanıt kullanımını desteklerken, bazıları kurumsal ölçekte değişim oluşturmayı amaçlayan ekip temelli yaklaşımlara odaklanmaktadır. Kurumların bir bölümü mevcut modelleri benimserken, diğerleri kendi EBP modellerini geliştirmektedir.

İkinci önemli gelişme ise farklı klinik ortamlarda kullanılabilen sistematik incelemeler, kanıtla dayalı klinik kılavuzlar, uygulama paketleri, meta-analizler ve meta-sentezler gibi yapılandırılmış bilgi kaynaklarının artmasıdır. Bu kaynaklar KDU'nun uygulanabilirliğini artırmakla birlikte, hemşireler uygulamada hâlâ çeşitli bireysel ve kurumsal engellerle karşılaşmaktadır. Yakın dönemde yapılan bütünlük bir incelemede, iş yükünün fazlalığı, değişime direnç ve araştırma/istatistik okuryazarlığının sınırlı olması KDU'nun yaygınlaşmasını zorlaştıran başlıca etkenler olarak tanımlanmıştır. Bulgular, hemşirelerin KDU'ya değer verdiğini göstermesine rağmen, uygulamada araştırma kanıtlarından ziyade meslektaş görüşlerine ve yerel protokollere daha sık başvurulduğunu ortaya koymaktadır.

## YÖNTEM

### Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı, Türkiye'de hemşirelik alanında kanıtla dayalı uygulamalar ile ilgili olarak 2020 ile 2025 yılları arasında sınırlama yapılarak Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi (YÖK Tez) veri tabanında yayımlanan tüm lisansüstü tezleri niceliksel ve içeriksel açıdan incelemektir. Çalışma ile kanıtla dayalı uygulamalara yönelik akademik ilginin düzeyi, konuya yaklaşım biçimleri ve araştırma eğilimleri ortaya konularak hemşirelik alanındaki bilgi birikimi ve olası araştırma boşluklarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

### **Araştırma Soruları**

1. Türkiye’de hemşirelik alanında kanıta dayalı uygulamalara yönelik yürütülen lisansüstü tezlerde tercih edilen örneklem grupları nelerdir?
2. Kanıta dayalı uygulamalara yönelik yürütülen lisansüstü tezlerde hangi araştırma yöntemleri kullanılmıştır?
3. Girişimsel türdeki lisansüstü tezlerde hangi müdahale yöntemleri kullanılmıştır ve bu yöntemlerin dağılımı nasıldır?

### **Çalışma Türü**

Retrospektif ve tanımlayıcı türde yapılan bu çalışmada, araştırma verileri Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi veri tabanı kullanılarak elde edildi. Çalışmanın evrenini hemşirelik alanında yapılan ve tezin içinde “kanıta dayalı uygulamalar” ve “yoğun bakım” teriminin geçtiği lisansüstü tezler oluşturdu. Hemşirelikte yüksek lisans eğitiminin başladığı tarih olan 1968 yılından, 19 Ekim 2025 tarihine kadar yapılan ve erişim kısıtlaması olmayan tüm tezler değerlendirmeye alındı

### **Araştırmaya dahil edilme kriterleri**

- Tezin içinde “kanıta dayalı uygulamalar” ve “yoğun bakım” kelimesinin yer alması
- Tezin hemşirelik anabilim dalı/dalları tarafından yapılmış olması
- Tezin erişime açık olması
- 2020-2025 yılları arasında yapılmış olması
- Türkiye’de yapılmış olması

### **Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri**

- Tezin erişime kapalı olması
- 2020 yılından daha önce yapılmış olması
- Türkiye’de yapılmaması
- Tezin pediatrik hasta popülasyonu ile yapılmış olması

### **Araştırmanın Etik Yönü**

Çalışmada, araştırmacıların erişimine açık bir veri tabanı olan YÖK Ulusal Tez Merkezinde yayımlanan tezler kullanıldı. Betimsel tarama ve doküman incelemesi yöntemiyle gerçekleştirilen bir literatür araştırmasında incelenen lisansüstü tezlerin tamamının, tez yazarları tarafından YÖK Ulusal Tez Merkezi veri giriş formu aracılığıyla kamuya açık hâle getirilmiş olması nedeniyle etik kurul iznine gerek olmadığı belirlendi. Çalışma örnekleme alınan tezler, kaynaklar bölümünde belirtilerek ilgili atıflar yapıldı.

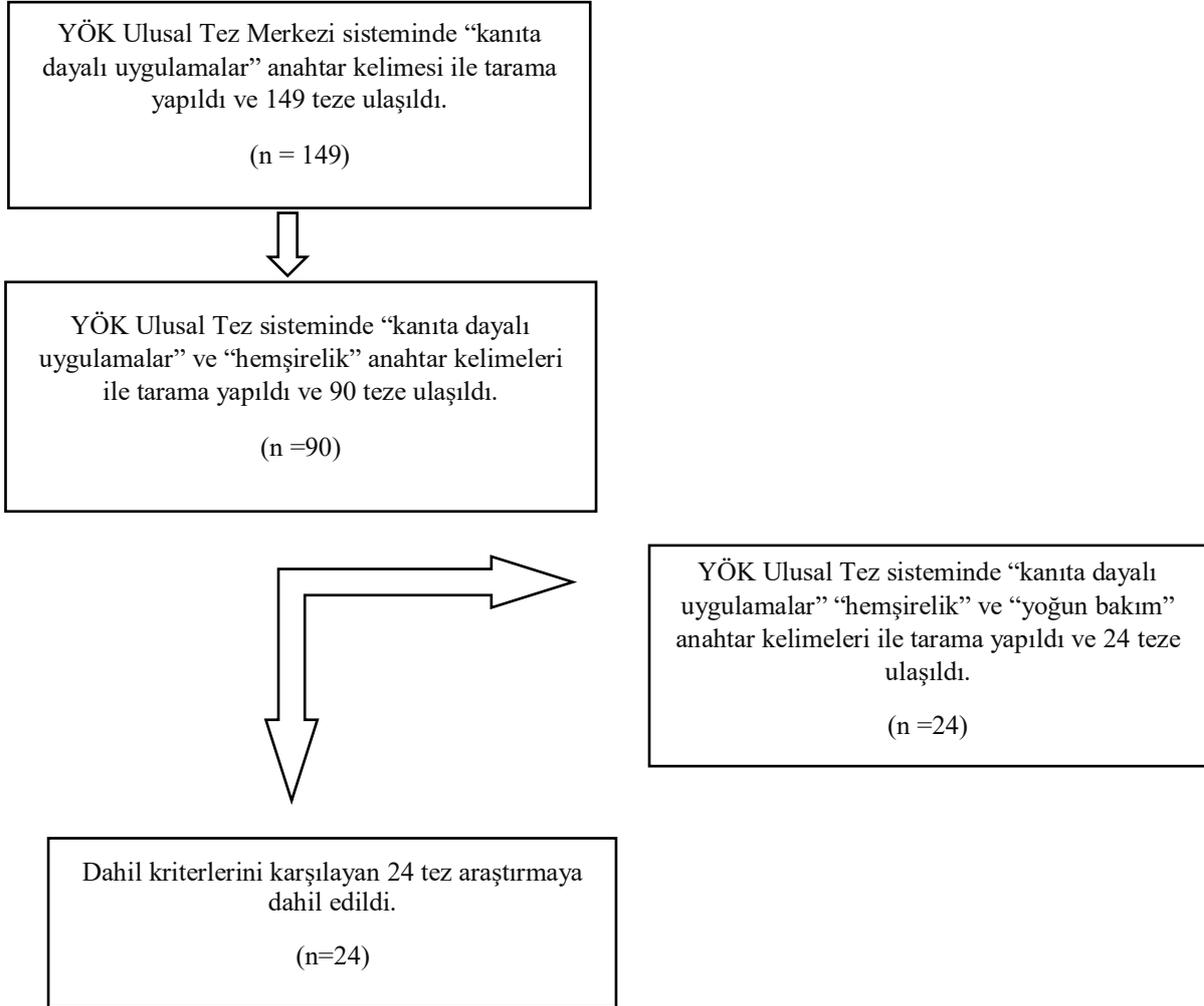
### **Verilerin Analizi**

Araştırmada, hemşirelikte kanıta dayalı uygulamalar ile ilgili yapılmış ve tez künyesi açık şekilde Ulusal Tez Merkezi sisteminde yer alan tüm lisansüstü tezler incelendi. İlk taramada “kanıta dayalı uygulamalar” anahtar kelimesi kullanıldı ve 149 tez saptandı. İkinci taramada “kanıta dayalı uygulamalar” “hemşirelik” anahtar kelimeleri birlikte kullanıldı ve 90 tez belirlendi. Üçüncü taramada “kanıta dayalı uygulamalar” “hemşirelik” ve “yoğun bakım” anahtar kelimeleri birlikte kullanıldı ve 24 tez belirlendi. Araştırma kriterlerine uyan ve kanıta dayalı uygulamalar ile ilişkili, tam metnine erişilebilen bu 24 tez çalışma örneklemini oluşturdu. (Şekil 1).

Bu tezlerin yirmi bir tanesinin yüksek lisans (Boztaş, 2015; Susam, 2018; Topçu, 2019; Özdemir Kahraman, 2019; Kahramantürk, 2019; Temiz, 2021; Özcan, 2021; Söylemez, 2021; Çakır, 2022; Barman, 2022; Hacıosmanoğlu Aymelek, 2022; Kurt, 2022; Çor, 2024; Aksoy, 2024; Özdemir, 2024; Kılıçkırın, 2024; Çetin, 2024; Gülle, 2024; Aypek, 2025; Ekinci, 2025; Özcan, 2025), üç tanesinin ise doktora tezi (Şanlı, 2017; Yıldırım, 2017; Ertuğrul, 2022) olduğu saptanmıştır.

Tezlere ilişkin niceliksel veriler Tablo 1’de sunulmuştur. Araştırma türlerine göre yapılan sınıflandırmada, beş tezin müdahale çalışması (Şanlı, 2017; Yıldırım, 2017; Ertuğrul, 2022; Çor, 2024; Kahramantürk, 2019), on dokuz tezin ise tanımlayıcı/ilişkisel/kesitsel-nitel desenlerde yürütüldüğü belirlenmiştir (Boztaş, 2015; Susam, 2018; Topçu, 2019; Özdemir Kahraman, 2019; Temiz, 2021;

Özcan, 2021; Söylemez, 2021; Çakır, 2022; Barman, 2022; Haciosmanoğlu Aymelek, 2022; Kurt, 2022; Aksoy, 2024; Özdemir, 2024; Kılıçkıran, 2024; Çetin, 2024; Gülle, 2024; Aypek, 2025; Ekinci, 2025; Özcan, 2025).



Şekil 1. Araştırmanın akış şeması

Boztaş'ın yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin enteral beslenmeye yönelik kanıta dayalı bilgi ve uygulamaları incelenmiştir. Çalışma sonucunda hemşirelerin temel uygulamalarda (tüp ve set değişimi, baş pozisyonu, suyla yıkama vb.) yeterli olduğu, ancak steril su kullanımı, tüp yerinin radyolojik doğrulanması gibi kanıta dayalı uygulamalarda bilgi eksikliklerinin bulunduğu belirlenmiştir (Boztaş, 2015). Şanlı'nın doktora çalışmasında Kanıtı Uygulamaya Dönüştürme Modeli ile santral venöz kateter bakım paketinin etkisi değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda bu modelin hemşirelik bakımının kalitesini artırdığı, enfeksiyon oranlarını azalttığı ve hemşirelerin kılavuz önerilerine uyumunu güçlendirdiği bulunmuştur (Şanlı, 2017). Yıldırım'ın doktora çalışmasında PARIHS kavramsal çerçevesi rehberliğinde basınç ülseri önleme kılavuzu önerilerinin uygulanması için geliştirilen stratejilerin etkinliği incelenmiştir. Çalışma sonucunda PARIHS çerçevesinin araştırma sonuçlarının uygulamaya aktarılmasını kolaylaştırdığı ve hasta bakım sonuçlarını iyileştirdiği belirlenmiştir (Yıldırım, 2017). Susam'ın yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin santral venöz kateteri olan hastalarda enfeksiyon önleme konusundaki farkındalıkları değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda hemşirelerin ortalama dokuz kanıta dayalı uygulamayı bildiği, ancak tüm uygulamaları bilenlerin oranının düşük olduğu ve eğitim ile klinik deneyimin bilgi düzeyini artırdığı saptanmıştır (Susam, 2018). Topçu'nun yüksek lisans çalışmasında yoğun bakımda non-farmakolojik düzenlemelerin deliryum gelişimine etkisi incelenmiştir.

Bulgulara göre, bu düzenlemelerin deliryum görülme oranını azalttığı, çevresel gürültü kontrolünün ise hastaların uyku kalitesini artırdığı belirlenmiştir (Topçu, 2019). Özdemir Kahraman'ın yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ile ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesine yönelik bilgi düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ile ventilatör ilişkili pnömoniye önlemeye ilişkin bilgileri arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Özdemir Kahraman, 2019). Kahramantürk'ün yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım ünitesinde enteral beslenme desteği alan hastalara yönelik hemşirelik bakımının kanıta dayalı uygulamalarla ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hemşirelerin kanıt temelli uygulamalara yeterince önem vermediği, enteral beslenmeye genellikle 48 saatten sonra başladığı ve hastaların gereksinimlerinden daha az kalori aldığı, bunun ise yüksek bakım yüküyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Kahramantürk, 2019). Temiz'in yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını önlemede kanıta dayalı kılavuz bilgi düzeyleri belirlenmiştir. Bulgulara göre hemşirelerin bilgi düzeyleri yeterli bulunmamış, eğitim ve deneyim düzeyinin artmasının bilgi düzeyini anlamlı biçimde yükselttiği saptanmıştır (Temiz, 2021). Özcan'ın yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin ventilatörle ilişkili pnömoninin önlenmesine ilişkin bilgi durumları incelenmiştir. Çalışma sonucunda hemşirelerin konuya ilişkin bilgi düzeylerinin düşük olduğu, kurumlarda yeterli bilgilendirme yapılmadığı ve hizmet içi eğitimlerin yetersiz olduğu belirlenmiştir (Özcan, 2021). Söylemez'in yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hemşirelerin tutumlarının genel olarak olumlu olduğu, ayrıca kanıta dayalı uygulama bilgisine sahip olan hemşirelerin tutum puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Söylemez, 2021). Çakır'ın yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin basınç ülserleriyle ilgili bilgi, tutum ve uygulamaları incelenmiştir. Çalışma sonucunda hemşirelerin bilgi ve tutum düzeylerinin orta-yüksek olduğu; protokol kullanımı, uygulama yeterliliği ve EPUAP rehberini okumanın bilgi düzeyini olumlu etkilediği belirlenmiştir (Çakır, 2022). Barman'ın yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve bu tutumun önündeki engeller araştırılmıştır. Sonuçlar, eğitim ve bilimsel etkinliklere katılımın tutumu olumlu etkilediğini; ancak uygulamadaki engellerin bu tutumla negatif yönde ilişkili olduğunu göstermiştir (Barman, 2022). Ertuğrul'un doktora çalışmasında dahili yoğun bakım ünitesinde geliştirilen fiziksel tespit rehberine dayalı eğitimin etkisi değerlendirilmiştir. Bulgular, rehber dayalı eğitimin fiziksel tespit uygulamasının oranını ve komplikasyonları azalttığını ortaya koymuştur (Ertuğrul, 2022). Haciosmanoğlu Aymelek'in yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ile kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarını önlemeye yönelik bilgi düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda eğitim almanın her iki değişkeni de anlamlı biçimde artırdığı saptanmıştır (Haciosmanoğlu Aymelek, 2022). Kurt'un yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonları önlemede kanıta dayalı uygulamalara ilişkin bilgi düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma, hizmet içi eğitimlerin düzenli tekrarlanmasının hemşirelerin bilgi düzeyini artırdığını göstermiştir (Kurt, 2022). Çor'un yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hastalarında basınç yaralanmalarını önlemek amacıyla geliştirilen bakım paketinin etkinliği ve hemşirelere verilen eğitimin bilgi ve tutum düzeylerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda bakım paketinin basınç yaralanmalarını önlemede etkili olduğu ve verilen eğitimin hemşirelerin bilgi ve tutum düzeylerini artırdığı belirlenmiştir (Çor, 2024). Aksoy'un yüksek lisans çalışmasında yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebeği bulunan annelerin aile merkezli bakım algısı ve stres düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda aile merkezli bakım bilgilendirmesi arttıkça annelerin stres düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (Aksoy, 2024). Özdemir'in yüksek lisans çalışmasında yoğun bakımda fiziksel kısıtlama ilişkili cilt yaralanmaları ve etkileyen faktörler incelenmiştir. Bulgular, fiziksel tespit materyallerinin cilt yaralanmasına yol açtığını ve bu hastalarda basınç yaralanması riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (Özdemir, 2024). Kılıçkiran'ın yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin akademik okuryazarlık düzeyleri ile kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda her iki düzeyin de yüksek olduğu ve akademik okuryazarlık ile kanıta dayalı hemşirelik tutumu arasında zayıf fakat anlamlı pozitif ilişki bulunduğu belirlenmiştir (Kılıçkiran, 2024).

Çetin'in yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonları önlemeye yönelik bilgi düzeyleri ile kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda hemşirelerin bilgi düzeylerinin ortalama düzeyde olduğu ve bilgi arttıkça tutumun da olumlu yönde geliştiği saptanmıştır (Çetin, 2024). Gülle'nin yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin santral venöz kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarını önlemeye yönelik bilgi düzeyleri ile kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda hemşirelerin bilgi düzeylerinin ve tutumlarının genel olarak iyi düzeyde olduğu belirlenmiştir (Gülle, 2024). Aypek'in yüksek lisans çalışmasında iç hastalıkları ve erişkin yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı hemşirelik uygulamalarına yönelik görüşleri SWOT analizi yöntemiyle değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda hemşirelerin kanıta dayalı uygulamalara ilişkin olumlu görüşlere sahip oldukları, güçlü yönleri ve fırsatları bildikleri ancak uygulamada destek, teşvik ve engellerin kaldırılmasına ihtiyaç duydukları saptanmıştır (Aypek, 2025). Ekinci'nin yüksek lisans çalışmasında yoğun bakım hemşirelerinin inkontinansla ilişkili dermatite yönelik bilgi, tutum ve uygulamaları değerlendirilmiştir. Bulgulara göre hemşirelerin bilgi ve tutum düzeyleri yetersiz bulunmuş ve bu durumun klinik bakım kalitesini olumsuz etkileyebileceği belirlenmiştir (Ekinci, 2025). Özcan'ın yüksek lisans çalışmasında cerrahi yoğun bakım hemşirelerinin hasta güvenliği kültürü ile ventilatör ilişkili pnömoniye önlemeye yönelik bilgi düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda hemşirelerin hasta güvenliği kültürü algısının ve ventilatör ilişkili pnömoni önleme bilgilerinin ortalama düzeyde olduğu saptanmıştır (Özcan, 2025).

**Tablo 1.** İncelenen Tezlere İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

Tanımlayıcı Özellikler	n	%
<b>Tezin Türü</b>		
Yüksek Lisans	21	87,5
Doktora	3	12,5
<b>Yüksek Lisans Tezlerinin Yayınlandığı yıl</b>		
2015	1	4,8
2018	1	4,8
2019	3	14,3
2021	3	14,4
2022	5	23,8
2024	6	28,6
2025	3	14,3
<b>Doktora Tezlerinin Yayınlandığı yıl</b>		
2017	2	66,7
2022	1	33,3
<b>Araştırma Türü</b>		
Tanımlayıcı / İlişkisel / Kesitsel-Nitel	19	79,2
Müdahale (deneysel / yarı deneysel / RCT)	5	20,8

**Tablo 1.** Taramaya dahil edilen tezlere ilişkin bulgular (n=24)

No	Yazar Yıl Danışman	Tez Türü	Tezin Adı	Araştırmanın Türü	Amaç	Örneklem Sayısı ve Ölçme araçları	Sonuç
1.	Derya Boztaş (2015) Arzu İlçe	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakım ünitesi Hemşirelerinin enteral Beslenmeyle ilgili kanıta Dayalı uygulamalarının İncelenmesi	Tanımlayıcı 1 Çalışma	Enteral beslenmenin en sık uygulandığı yerlerden biri olan öğün bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin enteral beslenmeye	<ul style="list-style-type: none"><li>Sosyo-demografik Bilgi Formu</li><li>Anket Formu</li></ul> <b>Toplam:</b> 100 Hemşire	Bu çalışma sonucunda yoğun bakım hemşirelerinin çoğunun enteral beslenmede temel uygulamalar a (tüp ve set değişimi, baş pozisyonu,

					yönelik kanıta dayalı bilgi ve uygulamaların ı belirlemek		suyla yıkama vb.) ilişkin bilgi ve uygulamalarının yeterli olduğu ancak, steril su kullanımı, tüp yerinin radyolojik doğrulanması ve steteskopla dinleme yöntemine güvenilmemesi gibi kanıta dayalı uygulamalar da bilgi ve uygulama eksik olduğu bulunmuştur (Boztaş, 2015).
2.	Deniz Şanlı (2017) Aklime Sarıkaya	Doktora	Kanıta uygulamaya dönüştürme modeli ile yoğun bakım hastalarına verilen bakımın santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde etkisi	Yarı Deneysel Benzer Olmayan Gruplarda Son Test Kontrol Gruplu Tasarım	Kanıta Uygulamaya Dönüştürme Modeli ile santral venöz kateter bakım paketi uygulanarak verilen hemşirelik bakımının, hastaların santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu hızı, hemşirelerin katetere erişim sayısı ve kanıta dayalı kılavuz bilgisi, katetere yönelik hemşirelik girişimlerinde ve kateter yerleştirme sürecinde kılavuz önerilerine uyum ve hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumu üzerine etkisini belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hasta Veri Toplama Formu</li><li>• Hemşire Kişisel Bilgi Formu</li><li>• Yoğun Bakım Hemşirelerinin Santral Venöz Kateter İlişkili Enfeksiyonları Önlemede Kanıta Dayalı Kılavuz Bilgilerini Değerlendirme Testi</li><li>• Santral Venöz Katetere Yönelik Hemşirelik Girişimlerinde Kılavuz Önerilerine Uyumu Değerlendirme Gözlem Formu</li><li>• Santral Venöz Kateter Yerleştirme Sürecinde Kılavuz Önerilerine Uyumu Değerlendirme Gözlem Formu</li><li>• Kanıta Dayalı Hemşireliğe</li></ul>	Bu çalışma sonucunda Kanıta Uygulamaya Dönüştürme Modeli ile santral venöz kateter bakım paketi uygulanarak verilen hemşirelik bakımının sonuç ölçümleri üzerinde etkili olduğu bulunmuştur (Şanlı, 2017).

						Yönelik Tutum Ölçeği	
						<b>Toplam: 412 Hemşire</b>	
3.	Nezaket Yıldırım (2017)  Gülseren Kocaman	Doktora	Yoğun bakım birimlerinde, basınç ülseri önleme kılavuzunu kullanımını kolaylaştıran girişimlerinin kılavuz önerilerine uyum ve hasta sonuçlarına etkisi	Fenomenolojik Çalışma Yarı Deneysel Tasarım	Kanıta dayalı basınç ülseri önleme kılavuzunda sunulan önerilerin uygulanması için, PARIHS kavramsal çerçevesi rehberliğinde, etkili stratejiler geliştirmek ve bu stratejilerin kılavuz önerilerine uyum ve hasta bakım sonuçlarına etkisini belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>Hemşireler İçin Kişisel Bilgi Formu</li><li>Yarı Yapılandırılmış Hemşire Görüşme Formu</li><li>Hasta Özellikleri ve Basınç Ülserine İlişkin Bilgi Formu</li><li>Braden Risk Değerlendirme Ölçeği</li><li>Basınç Ülseri Sınıflandırma Sistemi</li><li>Basınç Ülseri Önleme Kılavuzu Önerilerine Uyumu Değerlendirme Formu</li></ul>	Bu çalışma sonucunda PARIHS çerçevesi araştırma sonuçlarının uygulamaya aktarılması sürecini olumlu etkilediği bulunmuştur (Yıldırım, 2017).
						<b>Toplam: 412 Hemşire</b>	
4.	Ayşe Susam (2018)  Selda Arslan	Yüksek Lisans	Yoğun bakım hemşirelerinin santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonlarının önlenmesinde kanıta dayalı uygulama farkındalıkları	Tanımlayıcı Çalışma	Yoğun bakım hemşirelerinin santral venöz kateteri olan hastalarda katetere bağlı oluşan kan dolaşım enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik kanıta dayalı uygulama farkındalıklarını belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>Hemşire Bilgi Formu</li><li>Anket Soru Formu</li></ul> <b>Toplam: 176 Hemşire</b>	Bu çalışma sonucunda hemşirelerin santral venöz kateteri olan hastalarda katetere bağlı kan dolaşım enfeksiyonlarının önlenmesinde kanıta dayalı uygulama farkındalıklarını bildikleri, ancak tüm uygulamaları bilenlerin oranının düşük (%15,5) olduğu ve kadın, üçüncü basamak yoğun bakımda çalışan ve santral venöz kateter eğitimi almış hemşirelerin bilgi düzeyleri

5.	Nihal Topçu (2019)  Zeynep Kurtuluş Tosun	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakım ünitesindeki kanıt temelli Non-farmakolojik düzenlemele rin deliryumu önlemedeki etkisi	Tanımlayıcı 1 Çalışma	Yoğun bakım ünitelerinde non-farmakolojik düzenlemeleri n deliryum gelişimine etkisini belirlemek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hasta Tanılama Formu</li> <li>APACHE II</li> <li>Glasgow Koma Skalası</li> <li>Richmond Sedasyon-Ajitasyon Skalası</li> <li>Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendir me Ölçeği</li> <li>Richard-Campbell Uyku Ölçeği</li> <li>Günlük İzlem Formu</li> </ul>	daha yüksek olduğu bulunmuştur (Susam, 2018).  Bu çalışma sonucunda non-farmakolojik yöntemlerin deliryum görülme oranlarını azalttığı ve gürültü seviyesinde ki azalmanın hastanın uyku kalitesini pozitif yönde etkilediği bulunmuştur (Topçu, 2019).
<b>Toplam: 78</b>						Hasta	
6.	Ebru Özdemir Kahraman (2019)  Aynur Türeyen	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakım hemşirelerini n kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ile ventilatör ilişkili pnömoniyi önleme bilgileri arasındaki ilişki	Tanımlayıcı 1 Çalışma	Yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ile ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesinde kanıta dayalı uygulamalara ilişkin bilgileri arasındaki ilişkiyi belirlemek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemşire Tanıtıcı Formu</li> <li>Ventilat ör İlişkili Pnömoni yi Önleme ile İlgili Soru Formu</li> <li>Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği</li> </ul>	Bu çalışma sonucunda Yoğun bakım hemşirelerini n kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ile Ventilatör İlişkili Pnömoniyi önlemeye ilişkin bilgileri arasında pozitif yönde ilişki olduğu bulunmuştur (Özdemir Kahraman, 2019).
<b>Toplam: 121</b>						Hemşire	
7.	Gamze Kahramantürk (2019)  Esra Uğur	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakım ünitesinde enteral beslenme Tedavisi alan hastalara verilen hemşirelik Bakımının kanıta dayalı uygulamalar doğrultusunda incelenmesi	Tanımlayıcı 1 Çalışma	Yoğun bakım ünitesinde enteral beslenme desteği alan hastalara yönelik hemşirelik bakımının kanıta dayalı uygulamalarla ilişkisini belirlemek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemşirelik Değerlendirme Formu</li> <li>Rush-Medicus Hasta Bağımlılık Skalası Formu</li> <li>Braden Basınç Değerlendirme Formu</li> <li>Ağız Değerlendirme Formu</li> </ul>	Bu çalışma sonucunda, hemşirelerin enteral beslenme konusunda kanıt temelli uygulamalar a yeterince önem ermediğini ve uygulamalar da eksiklikler bulunduğunu göstermiştir. Enteral beslenmeye

						dirme Formu	çoğunlukla 48 saatten sonra başlanmakta, hastalar gereksinimle rinin altında kalori almaktadır. Bu durumun, hemşirelik bakım yükünün fazlalığıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Kahramantü rk, 2019).
8.	Oktay Temiz (2021)  Belkız Kızıltan Yalçın Kanbay	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakım hemşirelerini n santral venöz kateter İlişkili enfeksiyonla rı önlemede kanıta dayalı Kılavuz bilgilerini kullanma durumları	Tanımlayıcı 1 Çalışma	Hemşirelerinin santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları nı önlemede kanıta dayalı kılavuz bilgi düzeylerini belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemşire Kişisel Bilgi Formu</li><li>• Yoğun Bakım Hemşirelerin in Santral Venöz Kateter İlişkili Enfeksiyonla rı Önlemede Kanıt Dayalı Kılavuz Bilgilerini Değerlendir me Testi</li></ul>	<b>Toplam: 36</b> Hasta
						<b>Toplam: 394</b> Hemşire	Bu çalışma sonucunda yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin santral venöz kateter ile ilişkili enfeksiyonla rın önlenmesind e kanıt dayalı uygulamalar a ilişkin bilgi düzeylerinin yeterli olmadığı, eğitim ve deneyimin fazla olması bilgi düzeyini arttırdığı bulunmuştur (Temiz, 2021).
9.	Ozge Özcan (2021)  Manar Aslan	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakım hemşirelerini n ventilatörle ilişkili pnömoninin önlenmesi konusundaki bilgi durumları	Kesitsel Çalışma	Yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin ventilatörle ilişkili pnömoninin önlenmesi konusundaki bilgi durumlarını ortaya belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tanıtıcı Bilgi Formu</li><li>• Ventilatorle İlişkili Pnömoni nin Önlenme sinde Kanıt Dayalı Uygula malara İlişkin Bilgi Formu</li><li>• Ventilatorle İlişkili Pnömoni nin Önlenme sine İlişkin</li></ul>	Bu çalışma sonucunda yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin ventilatörle ilişkili pnömoni konusundaki bilgilerinin düşük olduğu, kurumlarda ventilatörle ilişkili pnömoniyeye yönelik risk düzeyi hakkında bilgilendirm e yapılmadığı ve hemşirelerin yeterince

						Ek Bilgi Formu	hizmet içi eğitim almadığı bulunmuştur (Özcan, 2021).
<b>10.</b>	Nilgün Söylemez (2021)  Dilek Güneş	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakım hemşirelerinin kanıt a dayalı uygulamaların belirlenmesi	Tanımlayıcı 1 Çalışma	Yoğun bakım hemşirelerinin kanıt a dayalı hemşireliğ e yönelik tutumlarını belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>Hemşire Tanıtıcı Formu</li><li>Kanıt a Dayalı Hemşireliğ e Yönelik Tutum Ölçeği</li></ul> <b>Toplam: 224</b> Hemşire	Bu çalışma sonucunda Kanıt a Dayalı Hemşirelik tutumlarının olumlu olduğu ve kanıt a dayalı uygulama hakkında bilgiye sahip olan hemşirelerin Kanıt a Dayalı Hemşirelik tutumları daha yüksek olduğu bulunmuştur (Söylemez, 2021).
<b>11.</b>	Sümevra Benan Çakır (2022)  Meryem Kılıç	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakım hemşirelerinin basınç ülserleri ile ilgili bilgi tutum ve uygulamalarının değerlendirilmesi	Tanımlayıcı 1 Kesitsel Çalışma	Yoğun bakımda çalışan hemşirelerin basınç ülserleri ile ilgili bilgi, tutum ve uygulamalarını belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>Hemşirelerin Tanıtıcı Özellikleri Formu</li><li>Basınç Ülseri Önlemeye Yönelik Hemşirelik Uygulamaları Formu</li><li>Modifiye Pieper Basınç Yarası Bilgi Testi</li><li>Basınç Ülserlerini Önlemeye Yönelik Tutum Ölçeği</li></ul> <b>Toplam: 442</b> Hemşire	Bu çalışma sonucunda yoğun bakım hemşirelerinin basınç ülseri bilgi ve tutum düzeyleri orta-yüksek ve Bilgi puanı, protokol kullanımı, uygulama yeterliliği ve European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) rehberini okumanın bilgi düzeylerini etkilediği bulunmuştur (Çakır, 2022).
<b>12.</b>	Yağmur Barman (2022)  Hatice Demirdağ	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin kanıt a dayalı hemşireliğ e yönelik tutumları ve engellerinin belirlenmesi	Tanımlayıcı 1 Çalışma	Yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin kanıt a dayalı hemşireliğ e yönelik tutumlarını ve engellerini belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>Hemşire Bilgi Formu</li><li>Kanıt a Dayalı Hemşireliğ e Yönelik Tutum Ölçeği</li><li>Engeller Ölçeği</li></ul> <b>Toplam: 129</b> Hemşire	Bu çalışma sonucunda Eğitim ve bilimsel etkinliklere katılım, kanıt a dayalı hemşirelik tutumunu olumlu etkiliyor; ancak Kanıt a Dayalı Hemşireliğ e Yönelik

13.	Büşra Ertuğrul (2022) Dilek Özden	Doktora	Yoğun bakım ünitelerinde fiziksel tespit uygulama rehberinin geliştirilmesi ve bu rehberin hasta sonuçlarına etkisi	Yarı Deneysel Çalışma	Dahili yoğun bakım ünitesinde fiziksel tespit uygulama rehberinin geliştirilmesi ve rehberine dayalı eğitimin, hastalarda fiziksel tespit oranı, süresi ve komplikasyonlarına etkisini belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>Bireysel Özellikler Tanıtım Formu</li><li>Nörovasküler İzlem Formu</li><li>Sedasyon Ajitasyon Değerlendirme Skalası</li><li>Davranışsal Ağrı Ölçeği</li></ul> <b>Toplam: 41 Hasta</b>	Tutum Ölçeği ile Engeller Ölçeği arasında negatif yönde, anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Barman, 2022). Bu çalışma sonucunda fiziksel tespit rehberine dayalı eğitim girişiminin, fiziksel tespit uygulama oranı ve gelişen komplikasyonları azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (Ertuğrul, 2022).
14.	Kübra Hacıosman oğlu Aymelek (2022) Gülay Yazıcı	Yüksek Lisans	Yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının önlemeye yönelik bilgi düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi	Tanımlayıcı Çalışma	Yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının önlemeye yönelik bilgi düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi	<ul style="list-style-type: none"><li>Veri toplama formu</li><li>Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği</li></ul> <b>Toplam: 247 Hemşire</b>	Bu çalışma sonucunda eğitim durumu ve kanıta dayalı uygulamalarla ilişkin eğitim almış olmak, hemşirelerin hem kateter ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının önleme bilgilerini hem de kanıta dayalı hemşirelik tutumlarını anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur (Hacıosmanoğlu Aymelek, 2022).
15.	Meltem Kurt (2022) Gülay Yazıcı	Yüksek Lisans	Yoğun bakımda çalışan hemşirelerin sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonları önlemede kanıta dayalı uygulamalara yönelik bilgi	Tanımlayıcı Çalışma	Yoğun bakımda çalışan hemşirelerin sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonları önlemede kanıta dayalı uygulamalara yönelik bilgi düzeylerinin belirlenmesi	<ul style="list-style-type: none"><li>Veri toplama formu</li></ul> <b>Toplam: 229 Hemşire</b>	Bu çalışma sonucunda sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonları önlemede kanıta dayalı uygulamalara yönelik eğitimlerin ve kurumlarda

		düzeylerinin belirlenmesi				bu konuya yönelik hizmet içi eğitimlerin tekrarlanması yoğun bakım hemşirelerinin bilgilerinde artış sağlanacağı bulunmuştur (Kurt, 2022).	
16.	Zeynep Çor (2024) Ganime Esra Soysal	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakımda basınç yaralanması önleme bakım paketinin etkinliğinin değerlendirilmesi	Randomize Kontrollü Çalışma	Yoğun bakımda yatan hastalarda oluşan basınç yaralanması (BY) önlemek için geliştirilen bakım paketinin (BP) etkinliğini ve hemşirelere verilen eğitiminin bilgi düzeyleri ve tutumlarına ilişkin etkisini belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>Hasta Tanılama Formu</li><li>Braden Basınç Yarası Risk Değerlendirme Ölçeği</li><li>Basınç Yaralanması Gelişmesini Önlemede Kullanılan Bakım Paketi Veri Toplama Formu</li><li>Pozisyon Takip Formu</li><li>Hemşirelerin Basınç Yaralanmasını Önlemeye Yönelik Bilgi ve Tutumların Değerlendirilmesi Formu</li><li>Eğitim Kitabı ve Basınç Yaralanması Önleme Bakım Paketi Posterleri</li></ul> <b>Toplam: 72</b> Hasta	Bu çalışma sonucunda ödem, deri turgoru, hemogloblin düzeyi ve ortalama tansiyonun; Basınç Yaralanması Risk Değerlendirme Ölçeği puanının düşük olmasının, basınç yaralanması gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu ve kanıta dayalı uygulamalardan oluşan bakım protokolünün basınç yaralanmalarını önlemede etkili olduğu; yoğun bakım hemşirelerine verilen basınç yaralanması eğitimlerinin hemşirelerin bilgi ve tutum düzeylerini artırdığı bulunmuştur (Çor, 2024).
17.	Melike Aksoy (2024) Fatma Taş Arslan	Yüks ek Lisan s	Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematüre Bebeği yatan annelerin aile merkezli bakım ve Stres düzeylerinin belirlenmesi	Tanımlayıcı Çalışma	Yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebekleri bulunan annelerin aile merkezli bakım ve stresin belirlenmesi ve ilişkili faktörleri belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>Yenidoğan Aile Merkezli Bakım Ölçeği</li><li>Yenidoğan Yoğun Bakım Anne-Baba Stres Ölçeği</li></ul> <b>Toplam: 110</b> Hasta Yakını	Bu çalışma sonucunda aile merkezli bakıma yönelik bilgilendirmeye arttıkça görüntü ve sesler alt boyutuna göre stres düzeyinde azalma olduğu

18.	Yasemin Özdemir (2024) Yasemin Uslu	Yüksek Lisans	Yoğun bakım hastalarında fiziksel kısıtlama ilişkili cilt yaralanmaları ve etki	Prospektif ve Gözlemsel Çalışma	Yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda fiziksel kısıtlama ilişkili cilt yaralanmaları ve etkileyen faktörleri belirlemek	<ul style="list-style-type: none"><li>Hasta Tanılama Formu</li><li>Fiziksel Kısıtlama İzlem Formu</li><li>Cilt Yaralanması Değerlendirme Rehberi</li></ul> <b>Toplam: 260</b> Hasta	bulunmuştur (Aksoy, 2024). Bu çalışma sonucunda yoğun bakım ünitelerinde bir cihaz türü olan fiziksel tespit materyallerinin de cilt yaralanmasının neden olduğu ve bu hastalarda basınç yaralanması riskinin yüksek olduğu bulunmuştur (Özdemir, 2024).
19.	Hatice Kılıçkıran (2024) Funda Büyükyılmaz	Yüksek Lisans	Yoğun bakım hemşirelerinin akademik okuryazarlığa ve kanıta dayalı uygulamalara yönelik tutumları arasındaki ilişkinin incelenmesi	Tanımlayıcı İlişki Arayıcı Çalışma	Yoğun bakım hemşirelerinin akademik okuryazarlık ve kanıta dayalı uygulamalara yönelik tutumları arasındaki ilişkinin incelenmek	<ul style="list-style-type: none"><li>Hemşire Bilgi Formu</li><li>Akademik Okuryazarlık Ölçeği</li><li>Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği</li></ul> <b>Toplam: 375</b> Hemşire	Bu çalışma sonucunda hemşirelerin akademik okuryazarlık düzeyleri de kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutum düzeyleri de yüksek ve akademik okuryazarlığı ile kanıta dayalı hemşirelik tutumları arasında zayıf fakat anlamlı bir pozitif ilişki olduğu bulunmuştur (Kılıçkıran, 2024).
20.	Zehra Çetin (2024) Eylem Toğluk Yiğitoğlu	Yüksek Lisans	Yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı uygulamaya yönelik tutumlarının santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonları önleme üzerine etkisi	Tanımlayıcı İlişki Arayıcı Çalışma	Yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin Santral Venöz Kateter (SVK) ilişkili enfeksiyonları önlemede kanıta dayalı uygulamalara ilişkin bilgi düzeyleri ve kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek	<ul style="list-style-type: none"><li>Tanıttıcı Bilgi Formu</li><li>Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği (KDHYTÖ)</li><li>Yoğun Bakım Hemşirelerinin SVK ilişkili Enfeksiyonları Önlemede Kanıta Dayalı Kılavuz Bilgileri Değerlendirme Testi</li></ul>	Bu çalışma sonucunda hemşirelerin, kanıta dayalı kılavuz bilgi puanları ortalamaya yakın iyi düzeyde olduğu ve hemşirelerin kanıta dayalı kılavuz bilgilerini bilme düzeyi arttıkça, kanıta dayalı hemşirelik tutumları da az da olsa olumlu yönde arttığı

						<b>Toplam: 155</b> Yoğun Bakım Hemşiresi	bulunmuştur (Cetin, 2024).
21.	Beril Şeyda Gülle (2024)  Nimet Ateş	Yüks ek Lisan s	Yoğun bakım hemşirelerini n santral venöz kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonla rını önlemeye yönelik bilgi düzeyleri ve kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları arasındaki ilişkinin incelenmesi	Tanımlayıcı 1	Yoğun bakım hemşirelerinin santral venöz kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları nı önlemeye yönelik bilgi düzeyleri ve kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları arasındaki ilişkinin incelenmek	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kişisel Bilgi Formu</li><li>• Santral Venöz Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonla rını Önlemeye Yönelik Soru Formu</li><li>• Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutum Ölçeği</li></ul> <b>Toplam: 175</b> Yoğun Bakım Hemşiresi	Bu çalışma sonucunda hemşirelerin, santral venöz kateterle ilişkili kan dolaşım enfeksiyonla rını önlemeye yönelik bilgi düzeyleri ve kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları iyi düzeyde bulunmuştur (Gülle, 2024).
22.	Hilal Nur Aypek (2025)  Bahar Vardar İnkaya	Yüks ek Lisan s	İç hastalıkları kliniği ve erişkin yoğun bakımda çalışan hemşirelerin kanıta dayalı hemşirelik uygulamaları na yönelik görüşlerinin incelenmesi: swot analizi	Nitel Çalışma	İç hastalıkları ve erişkin yoğun bakım hemşirelerinin gözünden kanıta dayalı hemşirelik uygulamaların a yönelik görüşlerini SWOT analizi teknigiyle incelemek	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tanımlayıcı Veriler Formu</li><li>• SWOT Analizine Uygun Hazırlanmış Anket Formu</li></ul> <b>Toplam: 101</b> Hemşire	Bu çalışma sonucunda yapılan SWOT analizinde hemşirelerin kanıta dayalı uygulamalar a yönelik olumlu görüşlerinin olduğu kanıta dayalı uygulamaların güçlü yönlerini ve fırsatlarını bildikleri fakat hasta bakımına entegre etmeleri için daha fazla desteklenmel eri ve teşvik edilmeleri, iç ve dış engellerin ortadan kaldırılması gerektiği bulunmuştur (Aypek, 2025).

23.	Yunus Ekinci (2025) Meryem Kılıç	Yüksek Lisans	Yoğun bakım hemşirelerinin incontinans alakalı dermatit hakkında bilgi tutum ve uygulamaları	Kesitsel Tanımlayıcı Çalışma	Yoğun bakım hemşirelerinin İnkontinansla Alakalı Dermatite ilişkin bilgi, tutum ve uygulamalarının değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"><li>Hemşire Bilgi Formu</li><li>İnkontinansla Alakalı Dermatit Bilgi Testi</li><li>İnkontinansla Alakalı Dermatit Tutum Değerlendirme Ölçeği</li></ul> <b>Toplam: 191 Hemşire</b>	Bu çalışma sonucunda hemşirelerin İnkontinansla Alakalı Dermatite ilişkin bilgi ve tutum düzeylerinin istenilen düzeyin altında olduğunu ve bu durumun klinik bakım kalitesi üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini bulunmuştur (Ekinci, 2025).
24.	Aslı Ozcan (2025) Aysel Doğan	Yüksek Lisans	Yoğun bakım hemşirelerinin hasta güvenliği ile ventilatör ilişkili pnömoni önlemede kanıta dayalı uygulama kullanma durumları arasındaki ilişki	Tanımlayıcı İlişki Arayıcı Çalışma	Cerrahi hastalara bakım veren yoğun bakım hemşirelerinin hasta güvenliği ile ventilatör ilişkili pnömoniyi önlemeye yönelik kanıta dayalı uygulamalara ilişkin bilgi düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek	<ul style="list-style-type: none"><li>Tanıttıcı Bilgi Formu</li><li>Ventilatör İlişkili Pnömoninin Önlenmesinde Kanıta Dayalı Uygulamalarla İlişkin Bilgiler Formu</li><li>Hasta Güvenliği Kültürü Ölçeği</li></ul> <b>Toplam: 104 Hemşire</b>	Bu çalışma sonucunda yoğun bakım hemşirelerinin hasta güvenliği kültürü algısı ve ventilatörle ilişkili pnömoni önlemek için kanıta dayalı uygulama bilgilerinin ortalama seviyede olduğunu bulunmuştur (Özcan, 2025).

## TARTIŞMA

Bu kapsam incelemesinde, Türkiye’de hemşirelik alanında kanıta dayalı uygulamalara (KDU) yönelik yapılan lisansüstü tezlerin ağırlıklı olarak hemşirelerin KDU’ya yönelik tutumları, farkındalık düzeyleri ve uygulama engelleri üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. İncelenen çalışmalar, tez konularının büyük ölçüde tanımlayıcı tasarımlarla yürütüldüğünü ve KDU’nun uygulamaya yansıtılmasından çok bireysel ve kurumsal düzeyde algı, tutum ve engellerin belirlenmesine odaklandığını göstermektedir (Doğan ve ark., 2021; Üner & Baykal, 2024).

Hemşirelerin KDU’ya yönelik tutumlarının genel olarak orta düzeyde olduğu, eğitim alma, bilimsel yayınları takip etme ve mesleki derneklere üye olma gibi değişkenlerin tutumu olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (Aygün & Yıldırım, 2021; Doğan ve ark., 2021; Menekli & Korkmaz, 2021). Bu bulgu, lisansüstü tezlerde sıklıkla ele alınan “bireysel yeterlilik” temasının literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir. Ancak tutumların olumlu ya da orta düzeyde olmasına karşın, klinik uygulamada KDU kullanım oranlarının düşük olduğu ve hemşirelerin önemli bir kısmının kanıt kaynaklarına nasıl ulaşacağını bilmediği dikkat çekmektedir (Menekli & Korkmaz, 2021). Bu durum, bilgi–uygulama arasındaki boşluğun tezlerde yeterince derinlemesine ele alınmadığını düşündürmektedir.

Yönetici hemşireler üzerine yapılan çalışmalar ve bu kapsamdaki tezler incelendiğinde, KDU’nun uygulanmasında kurumsal destek eksikliği, zaman yetersizliği, araştırmaya ilgi azlığı ve örgütsel engellerin ön plana çıktığı görülmektedir (Ongün ve ark., 2022).

Bu bulgular, kanıta dayalı hemşirelik yönetiminin Türkiye’de henüz yeterince kurumsallaşmadığını ve lisansüstü tezlerin çoğunlukla bireysel düzeyde sınırlı kaldığını göstermektedir. Oysa kanıta dayalı uygulamaların sürdürülebilirliği için yalnızca hemşirelerin bilgi ve tutumlarının değil, aynı zamanda yönetsel karar süreçlerinin de kanıta dayandırılması gerekmektedir (Üner & Baykal, 2024).

İncelenen tezlerin önemli bir kısmında KDU kavramının tanımı ve kanıt düzeyleri ayrıntılı biçimde ele alınmakla birlikte, bu bilgilerin klinik ve yönetsel uygulamalara nasıl dönüştürüleceğine ilişkin müdahale temelli ya da deneysel çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir (Kahveci Ceylan & Mete, 2023). Bu durum, Türkiye’de hemşirelik alanında KDU’ya yönelik lisansüstü tezlerin daha çok “durum saptama” aşamasında kaldığını, uygulamaya yönelik model, program veya strateji geliştirme boyutunun ise görece zayıf olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu kapsam incelemesi Türkiye’de hemşirelik alanında kanıta dayalı uygulamalara yönelik lisansüstü tezlerin sayısal olarak artmakla birlikte, içerik açısından büyük ölçüde tanımlayıcı nitelikte olduğunu göstermektedir. Gelecek tez çalışmalarında; deneysel tasarımların artırılması, klinik ve yönetsel düzeyde uygulanabilir KDU modellerinin geliştirilmesi ve akademi–klinik iş birliğini güçlendiren araştırmalara odaklanılması, kanıta dayalı hemşireliğin uygulamaya aktarılmasına önemli katkı sağlayacaktır (Ongün ve ark., 2022; Üner & Baykal, 2024).

## KAYNAKLAR

- Aksoy, M. (2024). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematüre bebeği yatan annelerin aile merkezli bakım ve stres düzeylerinin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. In Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Aygün, Ö., & Yıldırım, M. (2021). Hemşirelerin kanıta dayalı uygulamalara yönelik tutumları: Tanımlayıcı bir çalışma. *İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 327–338. <https://doi.org/10.52538/duhes.1033115>
- Aypek, H.N. (2025). İç Hastalıkları Kliniği ve Erişkin Yoğun Bakımda çalışan hemşirelerin kanıta dayalı hemşirelik uygulamalarına yönelik görüşlerinin incelenmesi: SWOT analizi [Yüksek Lisans Tezi]. In Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Barman, Y. (2022). Yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve engellerinin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. In Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Boztaş, D. (2015). Yoğun bakım ünitesi hemşirelerinin enteral beslenmeyle ilgili kanıta dayalı uygulamalarının incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. In Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Çakır, S.B. (2022). Yoğun bakım hemşirelerinin basınç ülserleri ile ilgili bilgi tutum ve uygulamalarının değerlendirilmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. In Sanko Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Çetin, Z. (2024). Yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı uygulamaya yönelik tutumlarının santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonları önleme üzerine etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. In İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Çor Z. (2024). Yoğun bakımda basınç yaralanması önleme bakım paketinin etkinliğinin değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. In Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Doğan, E. S., Cin, A., Demirağ, H., & Fidan Uçan, M. (2021). Hemşirelerin kanıta dayalı hemşirelik uygulamalarına yönelik tutumlarının incelenmesi. *Uluslararası Anadolu Sosyal Bilimler Dergisi*, 5(2), 612–622.
- Ekinci, Y. (2025). Yoğun bakım hemşirelerinin inkontinans alakalı dermatit hakkında bilgi tutum ve uygulamaları [Yüksek Lisans Tezi]. In Sanko Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Ertuğrul, B. (2022). Yoğun bakım ünitelerinde fiziksel tespit uygulama rehberinin geliştirilmesi ve bu rehberin hasta sonuçlarına etkisi [Doktora Tezi]. In Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.

- Gülle, B.Ş. (2024). Yoğun bakım hemşirelerinin santral venöz kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarını önlemeye yönelik bilgi düzeyleri ve kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları arasındaki ilişkinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ulusal Tez Merkezi.
- Hacıosmanoğlu Aymelek, K. (2022). Yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ve kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarını önlemeye yönelik bilgi düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. In Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Kahramantürk, G (2019). Yoğun bakım ünitesinde enteral beslenme tedavisi alan hastalara verilen hemşirelik bakımının kanıta dayalı uygulamalar doğrultusunda incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. In Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi. Ulusal Tez Merkezi.
- Kahveci Ceylan, B., & Mete, M. (2023). Kanıta dayalı hemşirelik kavramı ve kanıt niteliği oluşturan durumlar. *Akşehir Meslek Yüksekokulu Sosyal Bilimler Dergisi*, 15, 121–132.
- Kılıçkıran, H. (2024). Yoğun bakım hemşirelerinin akademik okuryazarlığa ve kanıta dayalı uygulamalara yönelik tutumları arasındaki ilişkinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. In Cerrahpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Kurt, M. (2022). Yoğun bakımda çalışan hemşirelerin sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonları önlemede kanıta dayalı uygulamalara yönelik bilgi düzeylerinin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. In Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Menekli, T., & Korkmaz, M. (2021). Dâhiliye hemşirelerinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 14(1), 38–47.
- Ongün, P., Ayoğlu, T., Öztürk Kandemir, D., & Akyüz, N. (2022). Cerrahi birim yönetici hemşirelerinin kanıta dayalı uygulamaları ve araştırma sonuçlarını kullanım engelleri ve önerileri: Tanımlayıcı araştırma. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*, 14(1), 35–42. <https://doi.org/10.5336/nurses.2021-83187>
- Özcan, A. (2025). Yoğun bakım hemşirelerinin hasta güvenliği kültürü ile ventilatör ilişkili pnömoniye önlemede kanıta dayalı uygulama kullanma durumları arasındaki ilişki [Yüksek Lisans Tezi]. In Okan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Özcan, Ö (2021). Yoğun bakım hemşirelerinin ventilatörle ilişkili pnömoninin önlenmesi konusundaki bilgi durumları [Yüksek Lisans Tezi]. In Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Özdemir Kahraman, E. (2019). Yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı hemşireliğe yönelik tutumları ile ventilatör ilişkili pnömoniye önleme bilgileri arasındaki ilişki [Yüksek Lisans Tezi]. In Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Özdemir, Y. (2024). Yoğun bakım hastalarında fiziksel kısıtlama ilişkili cilt yaralanmaları ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. In İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Söylemez, N (2021). Yoğun bakım hemşirelerinin kanıta dayalı uygulamalara yönelik tutumlarının belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. In Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Susam, A. (2018). Yoğun bakım hemşirelerinin santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde kanıta dayalı uygulama farkındalıkları [Yüksek Lisans Tezi]. In Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Şanlı, D (2017). Kanıtı uygulamaya dönüştürme modeli ile yoğun bakım hastalarına verilen bakımın santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde etkisi [Doktora Tezi]. In Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Temiz, O. (2021). Yoğun bakım hemşirelerinin santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonları önlemede kanıta dayalı kılavuz bilgilerini kullanma durumları [Yüksek Lisans Tezi]. In Avrasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.
- Topçu, N. (2019). Yoğun bakım ünitesindeki kanıt temelli non-farmakolojik düzenlemelerin deliryumu önlemedeki etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. In Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.

- Üner, Z., & Baykal, Ü. (2024). Kanıta dayalı hemşirelik yönetimi. *Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(2), 415–422. <https://doi.org/10.56061/fbujohs.1434021>
- Yıldırım, N. (2017). Yoğun bakım birimlerinde, basınç ülseri önleme kılavuzu kullanımını kolaylaştırma girişimlerinin kılavuz önerilerine uyum ve hasta sonuçlarına etkisi [Doktora Tezi]. In Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi.

**EFFECT OF SEAWEED ENRICHED HUMIC ACID ON GROWTH AND YIELD OF BT.  
BRINJAL (*SOLANUM MELONGENA* L.)**

**Md. Nazmul Hasan ARFIN**

Sylhet Agricultural University, Faculty of Agriculture, Department of Agricultural Chemistry, Sylhet,  
Bangladesh

**ABSTRACT**

Bt. brinjal (*Solanum melongena* L.), a member of the Solanaceae family, is an economically important vegetable crop cultivated worldwide across tropical, subtropical, and warm temperate regions. It has been genetically developed to resist lepidopteran pests, particularly the Brinjal Fruit and Shoot Borer (*Leucinodes orbonalis*), through the expression of *Bacillus thuringiensis* (Bt) toxin that forms pores in the insect's digestive system. In Bangladesh, where brinjal is locally known as "Begoon," it ranks second only to potato in acreage and production. The present study evaluated the effect of seaweed-enriched humic acid on the growth and yield of Bt. brinjal using a Randomized Complete Block Design (RCBD) with three replications. Four treatments were applied: T<sub>0</sub> (control), T<sub>1</sub> (recommended fertilizer), T<sub>2</sub> (10 kg seaweed-enriched humic acid ha<sup>-1</sup>), and T<sub>3</sub> (20 kg seaweed-enriched humic acid ha<sup>-1</sup>). Humic acid enhances nutrient availability, stimulates seed germination and viability, and primarily promotes root growth. Growth parameters—plant height, leaf number, branch number, and flower number—were recorded at 30, 50, and 80 days after sowing (DAS). The highest values were observed at DAS 80, with plant height (119 cm), leaf number (130.33), branch number (26.67), and flower number (63.35). Yield performance revealed maximum production in T<sub>2</sub> (21.15 ton ha<sup>-1</sup>), followed by T<sub>3</sub> (16 ton ha<sup>-1</sup>), T<sub>1</sub> (12 ton ha<sup>-1</sup>), and minimum in T<sub>0</sub> (12 ton ha<sup>-1</sup>). The findings indicate that seaweed-enriched humic acid significantly enhances growth and yield attributes of Bt. brinjal. Therefore, its application can be regarded as an effective, eco-friendly, and sustainable supplement to improve productivity and promote sustainable agricultural systems in Bangladesh.

**Keywords :** Bt brinjal, Fruit and Shoot Borer, Sea weed, Humic acid, Recommended fertilizer.

## ASSESSMENT OF SURFACE URBAN HEAT ISLAND EFFECT IN KOCHI, KERALA USING GOOGLE EARTH ENGINE

**Shilpa SASIDHARAN**

Research Center and Post Graduate Department of Environmental Sciences, All Saints' College  
(Affiliated to University of Kerala), Thiruvananthapuram 695007, Kerala, India  
**ORCID:** 0009-0006-7165-3190

**Ayona JAYADEV**

Research Center and Post Graduate Department of Environmental Sciences, All Saints' College  
(Affiliated to University of Kerala), Thiruvananthapuram 695007, Kerala, India  
**ORCID:** 0000-0001-7974-8246

### ABSTRACT

Rapid urbanization alters land surface characteristics and significantly influences urban thermal environments, resulting in the formation of Urban Heat Islands (UHI). In tropical coastal regions such as Kerala, the surface UHI effect can be particularly pronounced due to high background temperatures and dense urban development. This study assesses the surface urban heat island effect in Kochi, Kerala, using Landsat 8-derived Land Surface Temperature (LST) processed within the Google Earth Engine (GEE) platform. Landsat 8 Collection 2 Level-2 data for the pre-monsoon season (March–May 2023) were used to derive LST at a spatial resolution of 30 m. Urban and non-urban areas were delineated using the Normalized Difference Built-up Index (NDBI), while water bodies were excluded using the Normalized Difference Water Index (NDWI) to minimize temperature bias. Mean LST values were calculated separately for urban and non-urban areas, and surface UHI intensity was quantified as the difference between these mean temperatures. The results reveal a strong surface urban heat island effect in Kochi. The mean LST of urban areas was estimated at 42.22 °C, while non-urban areas exhibited a lower mean LST of 32.33 °C, resulting in a surface UHI intensity of 9.89 °C. The Spatial patterns indicate that higher surface temperatures are concentrated within densely built-up urban cores and major transportation corridors, whereas vegetated and peri-urban regions exhibit comparatively lower temperatures. The study demonstrates the effectiveness of GEE for rapid and reproducible surface UHI assessment at the city scale. The findings highlight the significant influence of urbanization on surface thermal conditions in Kochi and emphasize the need for climate-responsive urban planning strategies to mitigate urban heat stress in rapidly growing tropical cities.

**Keywords:** Urban Heat Island, Land Surface Temperature, Google Earth Engine, Landsat, Urbanization

### 1. INTRODUCTION

Urbanization is one of the most significant forms of land transformation occurring globally, particularly in rapidly developing regions. The conversion of natural landscapes into built-up environments alters surface properties such as albedo, moisture availability, and thermal conductivity. As vegetation and permeable surfaces are replaced by impervious materials like concrete, asphalt, and rooftops, urban areas tend to absorb and retain more heat. This process often results in higher temperatures in cities compared to their surrounding rural or less-developed areas, a phenomenon commonly referred to as the Urban Heat Island (UHI) effect (Shi et al., 2023).

The UHI effect has important environmental and socio-economic implications, including increased energy consumption, thermal discomfort, deterioration of air quality, and potential public health risks, especially in tropical and subtropical regions (Kajjoba et al., 2025). In coastal and humid regions such as Kerala, the combined influence of high background temperatures, rapid urban expansion, and dense population can intensify surface heating and increase climate-related issues. Understanding the spatial and thermal characteristics of urban areas is therefore essential for sustainable urban planning and climate adaptation strategies.

Remote sensing provides an effective means of analyzing urban thermal environments due to its ability to capture spatially continuous surface temperature data over large areas.

Land Surface Temperature (LST) derived from thermal infrared satellite sensors has been widely used as a proxy for assessing surface urban heat islands (Maroni et al., 2021). Recent studies have continued to employ satellite-based LST to map UHI dynamics in diverse urban settings, including heat-wave impacts and local climate zone differences (Wei et al., 2024). Unlike point-based air temperature measurements, satellite-derived LST allows detailed spatial comparison between urban and non-urban surfaces.

The cloud-based geospatial platforms such as Google Earth Engine (GEE) have significantly enhanced the efficiency and reproducibility of remote sensing-based urban studies. GEE provides access to long-term satellite archives, including Landsat data, along with powerful computational capabilities that enable rapid processing and analysis (Gorelick et al., 2017; Stamou, 2025). This makes it particularly suitable for urban climate studies at city and regional scales, as demonstrated in multiple recent applications of GEE for UHI mapping.

## 2. Study Area

Kochi, located in Ernakulam district of Kerala, South India, one of the fastest-growing urban agglomerations in Kerala (Figure 1), presents a suitable case for examining surface UHI dynamics. The city has experienced substantial growth in built-up areas over recent decades, accompanied by changes in land cover and surface, extensive transportation networks, coastal environments, and inland water bodies. The presence of both highly urbanized zones and surrounding vegetated areas makes Kochi particularly suitable for surface Urban Heat Island (UHI) assessment.

In this context, the present study aims to quantify the surface urban heat island effect in Kochi, Kerala, using Landsat-derived land surface temperature data processed in Google Earth Engine. Urban and non-urban areas are delineated using spectral indices, and water bodies are excluded to improve result reliability. The study provides a simple and reproducible framework for assessing surface UHI at the city scale, contributing to urban climate research and supporting sustainable urban development initiatives.

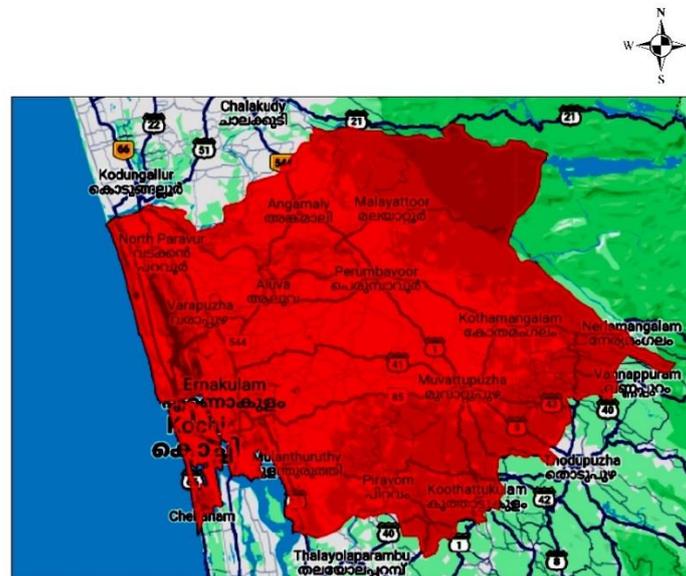


Fig. 1: Study Area – Kochi, located in Ernakulam district of Kerala

## 3. DATA AND METHODS

### 3. Data and Methodology

#### 3.1 Satellite Data

- Landsat 8 Collection 2, Level-2
- Study period: March–May 2023 (pre-monsoon season)
- Spatial resolution: 30 m
- Data accessed and processed in Google Earth Engine

### 3.2 Land Surface Temperature (LST) Extraction

Land Surface Temperature was derived from the Landsat thermal band (ST\_B10) using standard scaling factors provided in the Level-2 product. The temperature values were converted from Kelvin to degrees Celsius for interpretation (Parvar and Salmanmahiny 2024).

### 3.3 Urban and Non-Urban Classification

Urban areas were delineated using the Normalized Difference Built-up Index (NDBI):

$$NDBI = \frac{SWIR - NIR}{SWIR + NIR}$$

Pixels with  $NDBI > 0.1$  were classified as urban, while remaining pixels were considered non-urban.

### 3.4 Water Body Masking

To avoid overestimation of UHI due to low-temperature water surfaces, water bodies were removed using the Normalized Difference Water Index (NDWI). Pixels with  $NDWI > 0.2$  were masked out from both urban and non-urban classes.

3.5 Urban Heat Island Intensity Calculation Mean LST values were computed separately for urban and non-urban areas after masking water bodies. Surface UHI intensity was calculated as:

$$UHI = Mean LST_{urban} - Mean LST_{non-urban}$$

All computations were carried out directly in Google Earth Engine, ensuring spatial consistency and reproducibility. The methodological work flow is given in Figure 2.

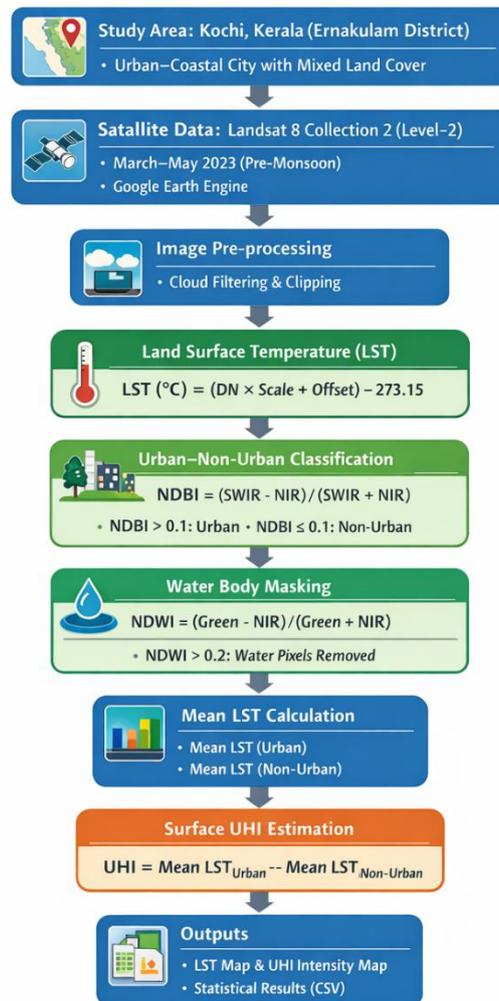
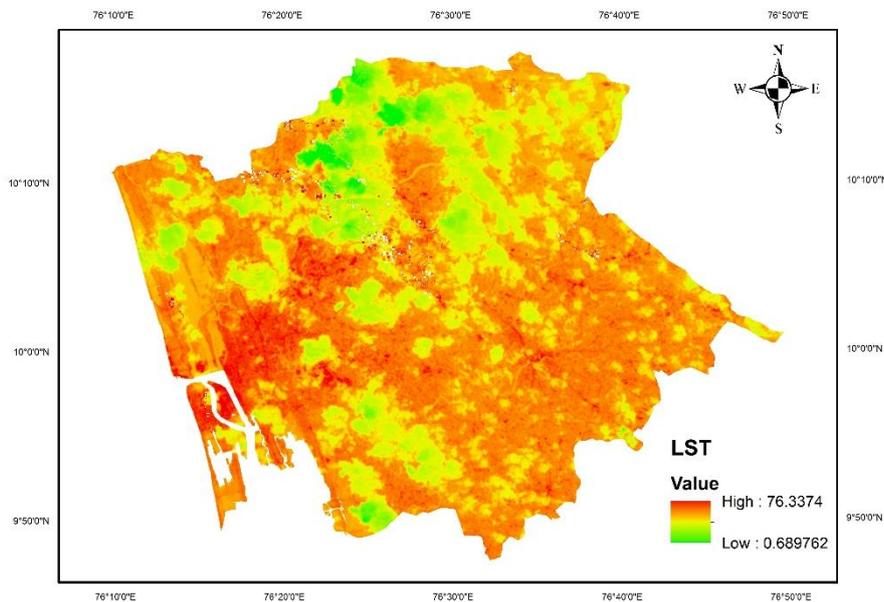


Fig. 2: Methodology Framework

## 4. Results

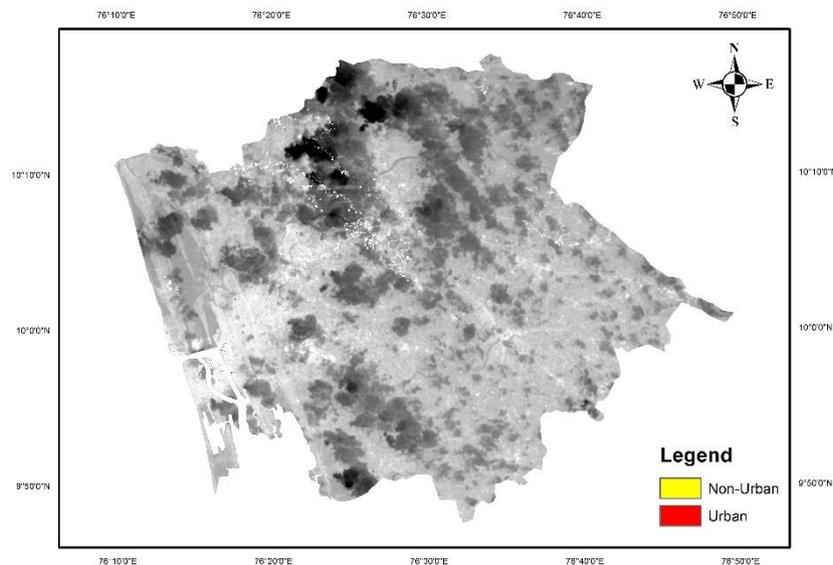
The land surface temperature (LST) analysis revealed a clear thermal contrast between urban and non-urban areas of Kochi during the pre-monsoon period of 2023. The spatial distribution of LST (Figure 3)

shows elevated surface temperatures across densely built-up regions, while comparatively lower temperatures are observed in vegetated and peri-urban areas. This spatial pattern highlights the strong influence of land cover on surface thermal behaviour.



**Fig. 3:** Spatial distribution of land surface temperature (LST) in Kochi during the pre-monsoon season (March–May 2023)

Overall, the results confirm the presence of a strong surface urban heat island effect in Kochi during the pre-monsoon period. The magnitude and spatial distribution of the observed UHI underscore the role of urbanization and land cover transformation in shaping the city's thermal environment.



**Fig. 4:** Urban areas in Kochi delineated using the Normalized Difference Built-up Index (NDBI), with water bodies excluded using NDWI

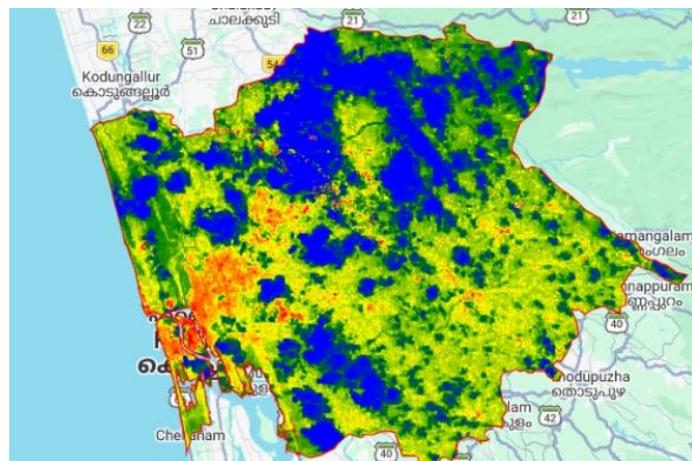
Urban areas delineated using the Normalized Difference Built-up Index (NDBI), with water bodies excluded using the Normalized Difference Water Index (NDWI), are shown in Figure 4. The extracted urban extent corresponds well with the compact urban core and major transportation corridors of Kochi,

whereas non-urban regions are dominated by vegetation and open land. This clear separation of urban and non-urban surfaces enabled a reliable comparison of their respective thermal characteristics.

**Table 1:** Mean Land Surface Temperature and Surface UHI Intensity in Kochi

Area Type	Mean LST (°C)
Urban	42.22
Non-Urban	32.33
Surface UHI Intensity	9.89

The mean land surface temperature of urban areas was estimated to be 42.22 °C, while non-urban areas exhibited a lower mean temperature of 32.33 °C (Table 1). Based on these values, the surface Urban Heat Island (UHI) intensity was calculated to be 9.89 °C, indicating that urban surfaces in Kochi are substantially warmer than their surrounding non-urban counterparts during the pre-monsoon season.



**Fig. 5:** Surface urban heat island intensity in Kochi, showing higher temperatures in urban areas relative to non-urban surroundings.

The spatial pattern of surface UHI intensity is illustrated in Figure 4, which highlights pronounced heat accumulation within the urban core and other densely built-up zones. In contrast, areas characterized by higher vegetation cover exhibit lower surface temperatures, emphasizing the cooling effect of green spaces. The exclusion of water bodies ensured that the estimated UHI intensity was not biased by low-temperature aquatic surfaces.

## 5. Discussion

The results of this study indicate a pronounced surface Urban Heat Island (UHI) effect in Kochi during the pre-monsoon season, with urban areas exhibiting a mean land surface temperature approximately 9.89 °C higher than surrounding non-urban regions. Such a magnitude is relatively high but remains physically plausible for surface temperature-based UHI assessments, particularly in tropical coastal cities where intense solar radiation and dense built-up structures dominate the urban landscape.

The elevated surface temperatures observed in urban areas can be attributed to the extensive presence of impervious materials such as concrete, asphalt, and rooftops, which possess high heat absorption and storage capacities. These surfaces reduce evaporative cooling and increase sensible heat flux, leading to substantial surface warming. In contrast, non-urban areas characterized by vegetation and open land exhibited significantly lower LST values, highlighting the cooling role of natural surfaces through shading and evapotranspiration.

The pre-monsoon period selected for this analysis further amplifies the surface UHI effect. During this season, high incoming solar radiation combined with limited cloud cover and reduced soil moisture enhances surface heating.

The exclusion of water bodies using NDWI minimized the influence of low-temperature aquatic surfaces, ensuring that the estimated UHI intensity reflects true land-based thermal contrasts.

The spatial patterns of UHI intensity correspond closely with densely built-up zones and major transportation corridors, as shown in the UHI intensity map (Figure 5). These areas typically experience limited vegetation cover and high anthropogenic activity, reinforcing localized heat accumulation. Peri-urban regions and areas with higher vegetation density exhibited lower surface temperatures, emphasizing the potential of green spaces in mitigating surface heating.

It is important to note that the UHI values reported in this study represent land surface temperature differences, not near-surface air temperature. Surface UHI intensities are generally higher than air temperature-based UHIs and should be interpreted accordingly. Nevertheless, surface UHI remains a critical indicator of urban thermal stress and provides valuable insights into the spatial distribution of heat within cities.

Overall, the findings underscore the influence of rapid urbanization on the thermal environment of Kochi and highlight the need for climate-responsive urban planning strategies. Incorporating green infrastructure, preserving vegetated areas, and promoting reflective and permeable materials could play a significant role in reducing surface heat accumulation in rapidly urbanizing tropical cities.

## 6. Conclusion

This study successfully demonstrated the use of Google Earth Engine and Landsat data to assess surface urban heat island intensity in Kochi, Kerala. The results confirm the presence of a significant surface UHI effect, with urban areas exhibiting higher land surface temperatures compared to surrounding non-urban regions. The methodology is efficient, reproducible, and suitable for rapid urban climate assessments at city scale.

## REFERENCES

- Gorelick, N., Hancher, M., Dixon, M., Ilyushchenko, S., Thau, D., & Moore, R. (2017). *Google Earth Engine: Planetary-scale geospatial analysis for everyone*. *Remote Sensing of Environment*, 202, 18–27.
- Kajjoba, D., Wesonga, R., Lwanyaga, J. D., Kasedde, H., Olupot, P. W., & Kirabira, J. B. (2025). Assessment of thermal comfort and its potential for energy efficiency in low-income tropical buildings: a review. *Sustainable Energy Research*, 12(1), 25.
- Maroni, D., Cardoso, G. T., Neckel, A., Maculan, L. S., Oliveira, M. L., Bodah, E. T., ... & Santosh, M. (2021). Land surface temperature and vegetation index as a proxy to microclimate. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(4), 105796.
- Parvar, Z., & Salmanmahiny, A. (2024). PyLST: a remote sensing application for retrieving land surface temperature (LST) from Landsat data. *Environmental Earth Sciences*, 83(12), 373.
- Shi, Z., Li, X., Hu, T., Yuan, B., Yin, P., & Jiang, D. (2023). Modeling the intensity of surface urban heat island based on the impervious surface area. *Urban Climate*, 49, 101529.
- Stamou, A., & Stylianidis, E. (2025). Urban Monitoring from the Cloud: A Review of Google Earth Engine (GEE)-Based Approaches for Assessing Urban Environmental Indices. *Geographies*, 5(4), 68.
- Wei, L., & Sobrino, J. A. (2024). Surface urban heat island analysis based on local climate zones using ECOSTRESS and Landsat data: A case study of Valencia city (Spain). *International Journal of Applied Earth Observation and Geoinformation*, 130, 103875.

## **SIMPLE APPLICATIONS OF FUNCTIONS OF SEVERAL VARIABLES AND VECTOR CALCULUS**

**S. M. Varshana DEEPA**

Department of Mathematics, RMK Engineering College, Thiruvallur, India

**K. PRIYANKA**

Department of Mathematics, RMK Engineering College, Thiruvallur, India

**S. SHAPNA**

Department of Mathematics, RMK Engineering College, Thiruvallur, India

**K. VARSHITHA**

Department of Mathematics, RMK Engineering College, Thiruvallur, India

**D. RAGAVARSHINI**

Department of Mathematics, RMK Engineering College, Thiruvallur, India

**S. DHANAVANTHARI**

Department of Mathematics, RMK Engineering College, Thiruvallur, India

### **ABSTRACT**

Functions of several variables and vector calculus form the mathematical foundation for analyzing and modeling real-world phenomena involving multiple changing quantities. Unlike single-variable functions, functions of several variables describe systems where outcomes depend on two or more independent variables. These concepts are widely used in engineering, physics, economics, and computer science to understand complex interactions in multidimensional systems.

In everyday applications, functions of several variables are used to model temperature distribution over a surface, pressure variation in fluids, electric potential in space, and cost or profit depending on multiple factors. For example, the temperature at any point on a metal plate depends on both its  $x$  and  $y$  coordinates, making it a function of two variables. Partial derivatives help measure how the function changes with respect to one variable while keeping others constant. This is particularly useful in optimization problems, such as minimizing production cost or maximizing efficiency in engineering systems.

Vector calculus extends these ideas to vector fields, where each point in space has both magnitude and direction. Important operations in vector calculus include gradient, divergence, and curl. The gradient of a scalar function indicates the direction of maximum increase and is commonly applied in heat flow and electric field analysis. Divergence measures the rate at which a vector field spreads out from a point and is useful in fluid dynamics to study sources and sinks. Curl represents rotational behavior in a vector field and is applied in understanding electromagnetic fields and fluid rotation.

Line integrals and surface integrals provide methods to compute work done by a force field, fluid flow across a surface, and circulation around a curve. These tools are essential in physics and engineering. For example, calculating the work done by a varying force along a curved path requires evaluating a line integral. Similarly, Gauss's Divergence Theorem and Stokes' Theorem connect surface integrals and line integrals, simplifying complex calculations in three-dimensional space.

In electrical and electronic engineering, vector calculus is used in analyzing electromagnetic waves, electric and magnetic fields, and circuit behavior. In mechanical engineering, it helps describe motion, velocity, and acceleration in three dimensions. In economics, multivariable functions model demand and supply influenced by multiple parameters. In environmental science, these mathematical tools are used to model heat transfer, pollution spread, and fluid flow in oceans and the atmosphere.

Thus, functions of several variables and vector calculus are powerful mathematical tools that bridge theoretical concepts and practical applications.

They provide systematic techniques to model, analyze, and solve multidimensional problems encountered in science and engineering. Understanding these concepts enhances analytical thinking and enables the development of efficient solutions to complex real-world challenges.

**Keywords:** Functions of Several Variables, Partial Derivatives, Gradient, Divergence, Curl, Vector Fields, Line Integrals

## APPLIED CONSERVATION PRACTICES AND DEVELOPMENT OPPORTUNITIES FOR THE PROTECTION OF *PANCRATIUM MARITIMUM* L. IN THE COASTAL ZONE OF LARA, ANTALYA

**Plamen GLOGOV**

Forest Research Institute, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

**Mariam BOZHILOVA**

Forest Research Institute, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

**Emil STANISHEV**

Forest Research Institute, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

### ABSTRACT

*Pancratium maritimum* L. (sea daffodil) is a characteristic psammophytic geophyte of coastal dune ecosystems in the Mediterranean and Black Sea basins, whose populations are highly vulnerable to anthropogenic pressure associated with tourism, urbanization, and dune degradation. The present study aims to analyze the applied conservation practices for the protection of the species in the coastal dune zone of Lara Beach (Antalya, Turkey) and to assess their effectiveness under conditions of intensive recreational pressure. The study was conducted during the period December 2025 – January 2026 on a representative dune area of about 12 ha and includes field observations and direct counting of individuals in unprotected natural sites, fenced natural sites, and areas of targeted cultivation. The results show clear differences in population density, with the lowest values recorded in unprotected sites and the highest in cultivated zones. The obtained data confirm the positive effect of physical protection and active management on the condition of the populations. The presence of invasive ornamental species, especially *Carpobrotus edulis*, was identified as a significant long-term risk to dune ecosystems. The study highlights the need for an integrated approach to the conservation of *P. maritimum*, combining territorial protection, control of invasive alien species, and sustainable management of coastal tourist areas.

**Keywords:** *Pancratium maritimum*; coastal dunes; conservation measures; tourist pressure; invasive species; Turkey

### Introduction

*Pancratium maritimum* L. (sea daffodil) is a coastal psammophytic geophyte characteristic of sandy beaches and dune systems in the Mediterranean and Black Sea basins, where it forms scattered populations in mobile and fixed dunes. The biology and reproductive strategy of the species are closely adapted to dynamic sandy habitats, which makes the condition of its populations directly dependent on the conservation status and functioning of dune ecosystems (Medrano et al., 1999; Medrano et al., 2000; Apostolova, 2015).

Despite its relatively wide geographical distribution, numerous studies indicate that local populations of *P. maritimum* are highly vulnerable to anthropogenic pressure, including coastal urbanization, development of tourist infrastructure, recreational trampling, and mechanical destruction of dunes. These factors lead to a reduction in population size, reproductive success, and spatial integrity, with negative effects being particularly pronounced in intensively used beach areas (Demir et al., 2010; Pouris & Rhizopoulou, 2018).

Therefore, the scientific literature increasingly supports the understanding that effective conservation of *Pancratium maritimum* in practice represents conservation of coastal dune habitats through the combination of measures aimed at limiting direct damage to plants and spatial management of human activities on dunes.

*Bulgaria: legal framework and field-based measures*

*Pancratium maritimum* L. is included both in the Red List of Bulgarian vascular plants with the category Endangered (EN) (Petrova, Vladimirov, 2009) and in the Red Data Book of Bulgaria (Apostolova, 2015), reflecting its high vulnerability and the need for targeted measures for the conservation of its

coastal habitats. At the national level, the species is protected under the Biological Diversity Act, which establishes a regime including prohibition of destruction and damage to individuals and obligations for habitat protection (Biological Diversity Act, 2002). The Act emphasizes the implementation of plans and measures for threatened species, including monitoring, population support, and control of alien and invasive species. Part of the species' localities fall within protected areas and sites of the Natura 2000 ecological network, which links its conservation to territorial management and restrictions on permissible activities. One of the clearest examples of targeted territorial protection is the maintained reserve "Pyasachnata liliya" near Sozopol, designated with the main objective of conserving the largest locality of the species in Bulgaria. The practical implementation of measures in Bulgaria focuses on limiting trampling, prohibiting the passage of motor vehicles, physical fencing and directing visitor flow, as well as banning the collection of plants (Apostolova et al., 2015).

*Europe: a habitat-oriented conservation model*

*Pancratium maritimum* L. is assessed as Least Concern (LC) within the IUCN Red List of Threatened Species (Vicedo, 2018), with the assessment reflecting the wide distribution of the species in the Mediterranean Basin. Nevertheless, the document emphasizes that conservation of the species is closely linked to the preservation and sustainable management of coastal sandy dune habitats, recommending the application of local measures to limit anthropogenic pressure and to monitor populations, especially in tourist-intensive coastal areas.

The main instrument for the conservation of these ecosystems in the EU is the Habitats Directive 92/43/EEC, which requires the introduction of necessary conservation measures in protected sites (European Commission, 1992). According to Article 6 of the Directive, Member States are obliged to prevent the deterioration of natural habitats and the habitats of species within Natura 2000 sites. Typical dune habitats in which *Pancratium maritimum* occurs are included in Annex I of the Directive as priority or significant habitats. In the EUNIS database, the species is indicated as not being directly included in EU legal texts, confirming the indirect nature of its protection through habitats (EEA, 2026). In addition, Regulation (EU) No 1143/2014 on invasive alien species establishes a framework for limiting pressure on dune ecosystems, although *Pancratium maritimum* is not directly subject to this regulation (European Parliament & Council, 2014).

*Turkey: a species-oriented and restrictive approach*

In Turkey, the scientific basis for the conservation of *Pancratium maritimum* L. is laid down in the Red Data Book of Turkish Plants, where the species is classified as endangered (EN) at the national level (Ekim et al., 2000). This conservation status underpins the application of strict regulatory measures primarily aimed at preventing removal from the wild and trade in bulbs. A key regulatory instrument is the Regulation on the Collection from Nature, Production and Export of Natural Flower Bulbs, published in the Resmî Gazete (Republic of Türkiye, 2017), which introduces permit regimes, quotas, and complete bans for a number of bulbous plants. In a managerial and policy context, this restrictive approach is clearly formulated in the review report by Kızmaz (2000), where *Pancratium maritimum* is listed among natural bulbous species for which collection and export from the wild are explicitly prohibited in order to prevent overexploitation and the risk of local extinction. Scientific publications on *Pancratium maritimum* in Turkey consider the species an indicator of the condition of coastal dune habitats, emphasizing that its effective conservation depends on control of tourism activities, recreational pressure, and secondary development, which justifies the introduction of a complete ban on collection and trade of the species from the wild (Demir et al., 2010). At the same time, Turkish institutions apply significant administrative sanctions for damaging or picking plants, which has a clearly deterrent effect (Anadolu Ajansı, 2023). In parallel, studies are conducted and methods related to the restoration of sea daffodil populations are applied. The study by Tatlı and Çalışkan (2005), carried out on Mediterranean ecotypes of *Pancratium maritimum* from the Adana and Hatay regions, experimentally demonstrates that the application of controlled nitrogen doses (0–9 kg/da N) allows successful ex situ cultivation as an effective strategy for conserving natural populations along the Mediterranean coast of Turkey, without additional pressure on dune ecosystems.

The aim of the present study is to examine the applied conservation practices for the protection of *Pancreatium maritimum* in the coastal dune zone of Lara Beach (Antalya, Turkey) and, on this basis, to outline opportunities for complementing measures for the conservation of coastal dune habitats.

## Materials and Methods

### Study area

The study was conducted in the coastal dune zone of Lara Beach (Antalya, Turkey), located along the eastern coast of the Mediterranean Sea. The study area is defined as a coastal dune section of Lara Beach (Antalya, Turkey), centered around a geographical reference point with coordinates 36°51'12.5" N, 30°53'04.8" E, with the investigation covering a linear segment approximately 2 km in length, symmetrically distributed in both directions (1 km east and 1 km west) from the central point (Fig. 1). With an average width of the dune belt of about 60 m, the total area of the representative study site amounts to approximately 12 ha.



Fig.1. Study area

The area falls within a Mediterranean climate zone, characterized by hot, dry summers and mild, wet winters. The mean annual temperature in the Antalya region is about 18–19°C. During the winter period (December–January), average temperatures typically range between 8 and 15°C, with negative values being rare and short-lived. The mean annual precipitation ranges between 900 and 1100 mm, with the majority of rainfall concentrated in late autumn and winter. The summer period is distinctly dry. These climatic conditions favor the development of xerophytic and psammophytic vegetation characteristic of Mediterranean coastal dune ecosystems. Positive winter temperatures allow prolonged or continuous vegetation activity in a number of Mediterranean geophytes, including *Pancreatium maritimum*. The habitats of *P. maritimum* are restricted to sandy dunes and transitional zones between the beach and the back-dune vegetation. The soil substrate consists of well-drained, nutrient-poor sands subject to salinization, wind erosion, and mechanical disturbance (trampling, beach cleaning). The coastal zone of Lara Beach represents a representative example of a heavily tourist-loaded Mediterranean beach, where intensive recreational use, construction, and decorative landscaping exert prolonged and combined pressure on dune ecosystems and populations of *Pancreatium maritimum*.

### Methods

Field observations were carried out during the period December 2025 – January 2026. The study has an observational and descriptive character, without experimental interventions and without damage to plants or habitats.

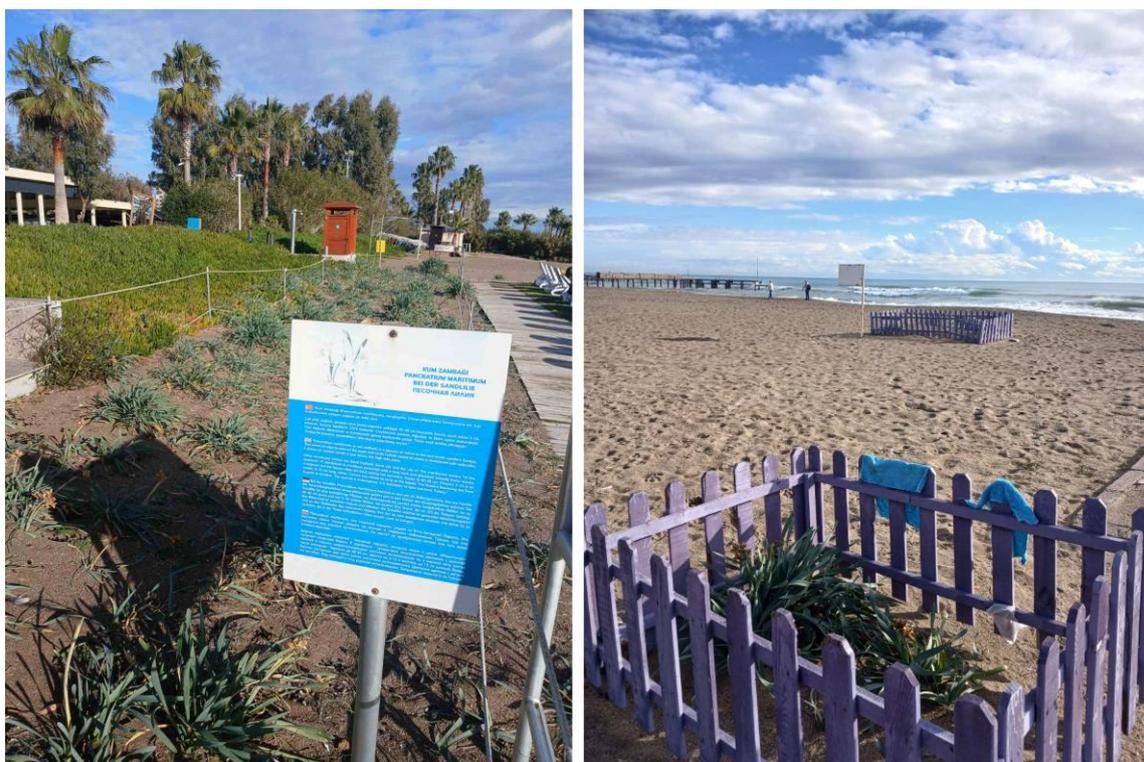
Depending on the applied conservation measures and management regime, three types of sites were distinguished:

1. Natural sites without fencing – dune areas with free access and no physical protection;
2. Natural sites with fencing – dune areas with restricted access through fences and information boards;
3. Cultivation zones – areas within the tourist infrastructure where *P. maritimum* is deliberately planted and maintained.

The main quantitative indicator was population density, determined by direct counting of individuals and expressed as number of individuals per square meter (ind./m<sup>2</sup>). In addition, phenological status, spatial distribution, the presence of conservation measures, and the presence of introduced ornamental plant species were recorded.

### Results

Within the studied dune area, three main types of applied conservation measures were identified: (1) targeted cultivation of *Pancreatium maritimum* within the tourist infrastructure; (2) physical protection of natural sites through fencing; and (3) installation of information boards aimed at restricting unauthorized access and increasing public awareness (Fig. 2). These measures create different management regimes that directly affect the spatial distribution and population density of the species.



**Fig. 2.** Examples of applied conservation measures for the protection of the population of *Pancreatium maritimum* (photo P. Glogov)

Within the study area, populations of *Pancreatium maritimum* are confined to small, fragmented dune patches occupying less than 1% of the total investigated area (12 ha). Clear differences in population density were recorded among the different types of sites (Fig. 3):

- Natural sites without fencing – on average about 1 individual/m<sup>2</sup>;
- Natural sites with fencing – on average about 2–3 individuals/m<sup>2</sup>;
- Cultivation zones – the highest values, ranging between 4–6 individuals/m<sup>2</sup>.



**Fig. 3.** A – Cultivation zones of *Pancratium maritimum*; B – Natural sites with fencing; (photo P. Glogov)

Positive winter temperatures allow prolonged or continuous vegetation in a number of Mediterranean geophytes, including *Pancratium maritimum*. During the study period, a seed dispersal phase was recorded, combined with the presence of green vegetative leaves, indicating active winter vegetation of the species.

The most significant potential threat to *P. maritimum* is *Carpobrotus edulis* (Fig. 4), which forms monodominant communities in places with dense projective cover (100%) and is cultivated for ornamental purposes in close proximity to dune habitats. To a lesser extent, the presence of *Ruellia simplex* (Acanthaceae) was recorded (in cultivated zones and at the periphery of natural sites).



**Fig. 4.** Population of *Carpobrotus edulis* in close proximity to *Pancratium maritimum* (photo P. Glogov)

## Discussion

The results clearly show that the applied conservation measures—fencing, installation of information boards, and cultivation of *Pancratium maritimum*—have a positive effect on population density. The gradual increase in density from unprotected to protected and cultivated sites highlights the importance of active management under conditions of strong tourist pressure.

The observations of the present study are consistent with the results of an empirical study conducted along the western Black Sea coast of Turkey (Demir et al., 2010), which demonstrated that spatial protection of dune areas through fencing has a clearly positive effect on the condition of *Pancratium maritimum* populations. In that study, protected sites were characterized by better population and reproductive indicators compared to freely accessible areas, with the role of anthropogenic disturbance clearly emphasized as a major limiting factor. A similar trend is observed in the Lara Beach area, where higher population density and more stable spatial distribution of the species are found in fenced and managed dune sites compared to unprotected zones. This similarity in results, regardless of differences in geographical location and degree of tourist pressure, confirms the importance of physical protection and spatial management as universal elements in the conservation of coastal dune habitats.

At the same time, invasive alien species, especially *Carpobrotus edulis*, represent a serious long-term risk to dune ecosystems, as they suppress native vegetation and alter habitat structure. Although *Ruellia simplex* is less widespread, its proven invasive potential in other regions necessitates increased attention. In the context of coastal dune ecosystems, the results of the present study should be interpreted against the background of increasing pressure from invasive alien plant species, whose spread is closely linked to ornamental landscaping, infrastructure development, and tourist urbanization. A typical example is *Carpobrotus edulis*—a South African succulent with nearly global distribution, including the Mediterranean region and Turkey—which forms dense, long-lasting mats, suppresses native psammophytic vegetation, alters soil properties, and leads to a significant reduction in biodiversity in coastal habitats (O'Rourke & Lysaght, 2014).

Data for Turkey indicate that the country is particularly vulnerable to biological invasions due to its geographical position, intensive maritime traffic, and high diversity of climatic and floristic regions. To date, between several dozen and more than 80 invasive alien plant species have been documented in individual areas, including *Carpobrotus edulis* (Atasoy & Çorbacı, 2018).

The absence of an obligation to apply Regulation (EU) No 1143/2014 in Turkey creates preconditions for uncontrolled use of ornamental introduced species, which may compromise the effectiveness of local conservation measures. The country lacks a comprehensive national regulatory framework, a specialized database, and mandatory monitoring of invasive alien species, making their control fragmented and largely reactive. In this context, experience from other regions shows that effective management of invasive ornamental species cannot rely solely on mechanical or chemical removal but requires integrated, ecosystem-oriented approaches.

A representative example is *Ruellia simplex*—a widely used ornamental species that forms dense invasions in floodplain forests in the southeastern United States—where experimental studies demonstrate that targeted reintroduction of fast-establishing native species can significantly reduce the abundance and biomass of the invasive taxon through early competitive suppression (Smith et al., 2015). A similar approach, based on replacing invasive ornamental plants with suitable native psammophytic and dune species, could be of key importance for Turkish coastal zones as well, where the lack of regulatory restrictions on the introduction of ornamental species increases the risk of long-term degradation of *Pancratium maritimum* habitats. Therefore, in the absence of regulatory control over invasive alien species in Turkey, successful conservation of the species requires not only physical protection of dune areas but also active management measures aimed at prevention, early containment, and ecological restoration of affected habitats.

## Conclusion

The study shows that local conservation measures for the protection of *Pancratium maritimum* in the coastal dune zone of Lara Beach are effective and lead to higher population densities in protected and cultivated sites. Nevertheless, the cultivation of invasive alien species, particularly *Carpobrotus edulis*, represents a significant risk to the long-term conservation of the species.

Effective conservation of the sea daffodil under conditions of intensive tourism requires an integrated approach combining physical protection of sites, public awareness, and restriction of the use of potentially invasive ornamental plants in coastal landscaping.

## REFERENCES

- Anadolu Ajansı 2023. Koruma altındaki kum zambaklarını koparana 244 bin 315 lira ceza uygulanıyor. Anadolu Ajansı, 05 July 2023, Samsun, Turkey. Available at: <https://www.aa.com.tr/tr/gundem/koruma-altindaki-kum-zambaklarini-koparana-244-bin-315-lira-ceza-uygulaniyor/2937553>
- Apostolova, I. 2015. *Pancratium maritimum* L. In: Red Data Book of the Republic of Bulgaria. Vol. 1: Plants and Fungi. (ed. Peev, D et al.). Sofia: Bulgarian Academy of Sciences & Ministry of Environment and Water.
- Atasoy, M., & Çorbacı, Ö. L. 2018. The invasive alien plants of Turkey: A checklist and environmental hazards. *Journal of Applied Environmental and Biological Sciences*, 8(5), 1–8.
- Biological Diversity Act. 2002. Promulgated in State Gazette, No. 77/2002; last amended No. 102/2023. Sofia, Bulgaria.
- Demir, Z., Müderrisoğlu, H., Aksoy, N., Aydın, Ş.Ö., Uzun, S., & Özkara, H. 2010. *Effects of second housing and recreational use on *Pancratium maritimum* L. population in western Black Sea region of Turkey*. *Journal of Food, Agriculture & Environment*, 8(2), 890–894.
- Ekim, T., Koyuncu, M., Vural, M., Duman, H., Aytaç, Z., Adıgüzel, N. 2000. *Türkiye Bitkileri Kırmızı Kitabı* (Red Data Book of Turkish Plants). Türkiye Tabiatını Koruma Derneği, Ankara.
- European Environment Agency (EEA). 2026. *EUNIS Species Factsheet: *Pancratium maritimum**. <https://eunis.eea.europa.eu/species/185470>
- European Parliament & Council. 2014. Regulation (EU) No 1143/2014 on the prevention and management of the introduction and spread of invasive alien species. *Official Journal L 317*: 35–55.
- European Commission. 1992. Council Directive 92/43/EEC on the conservation of natural habitats and of wild fauna and flora. *Official Journal L 206*: 7–50.
- Kızmaz, M. 2000. Policies to promote sustainable forest operations and utilisation of non-wood forest products. FAO. Available at: <https://www.fao.org/4/y4496e/Y4496E11.htm>
- Medrano, M., Guitián, P., & Guitián, J. 1999. Breeding system and temporal variation in fecundity of *Pancratium maritimum* L. *Flora*, 194, 13–19.
- Medrano, M., Guitián, P., & Guitián, J. 2000. Patterns of fruit and seed set in *Pancratium maritimum*. *American Journal of Botany*, 87, 493–501.
- O'Rourke, E., & Lysaght, L. 2014. Risk assessment of *Carpobrotus edulis* (Hottentot-fig). *Invasive Species Ireland & National Parks and Wildlife Service*, Dublin.
- Petrova, A., Vladimirov, V. 2009. Red List of Bulgarian vascular plants. *Phytologia Balcanica*, 15(1), 63–94.
- Pouris, J., & Rhizopoulou, S. (2018). On *Pancratium maritimum* (sea daffodil, sea lily, sand lily). *Horticulture International Journal*, 2(3), 116–118. <https://doi.org/10.15406/hij.2018.02.00037>
- Republic of Türkiye. 2017. Regulation on the Collection from Nature, Production and Export of Natural Flower Bulbs. *Resmî Gazete No. 30014*.
- Smith, A. M., Adams, C. R., Wiese, C., & Wilson, S. B. 2015. Suppression of the ornamental invasive Mexican petunia (*Ruellia simplex*) by native species. *Ecological Restoration*, 33(2), 207–214. <https://doi.org/10.3368/er.33.2.207>
- Tatlı, M., & Çalışkan, T. 2005. Kumzambağı (*Pancratium maritimum* L.)'nın kültüre alınabilirliği ve azot uygulamalarının verim ve verim komponentlerine etkisi. *Çukurova Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 20(3), 89–98.
- Vicedo, J. 2018. *Pancratium maritimum*. The IUCN Red List of Threatened Species 2018: e.T18990540A57467022. <http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2018-2.RLTS.T18990540A57467022.en>.

**EVALUATING THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL TRAITS OF VARIOUS PEARL MILLET GERmplasm UNDER THE ENVIRONMENTAL CONDITIONS IN DERA GHAZI KHAN, PUNJAB, PAKISTAN**

**Syeda Sabika Zahra NAQVI**

Department of Botany, Division of Science and Technology, University of Education, Lahore, Pakistan

**Syed Mohsan Raza SHAH**

Department of Botany, Division of Science and Technology, University of Education, Lahore, Pakistan

**ABSTRACT**

Pearl millet (*Pennisetum americanum* L.) is a tall, warm-season and an annual grass belongs to the family Poaceae. It is locally known as Bajra. It can grow up to height of 6 to 10 feet as conditions of high temperature and favorable moisture. This study focused on the collection of different varieties of Pearl millet germplasm from Sorghum Sub Station Dera Ghazi Khan, Punjab, to investigate morphological, anatomical and physiological modifications. Morphological traits were analyzed at the time of survey. The collected samples were preserved in a 70% alcohol solution, and freehand sectioning and double staining methods were employed to analyze anatomical adaptations. Microscopic examination using a digital ocular camera facilitated the analysis of various anatomical structures in the roots, stems, and leaves. Fresh leaves were preserved for physiological analysis. Results indicated that the maximum plant population was observed in AS-313 germplasm, which suggests its better germination, early seedling and stress tolerance. The maximum epidermal thickness was observed in Shahjahan germplasm, as the thick epidermis can improve resistance to stress that roots face in soil like drought stress and salt stress by providing efficient water uptake and protective barrier. The maximum phloem area was observed in AS-890 germplasm, while the minimum was recorded in AS-313 germplasm. The maximum midrib thickness in the leaf was observed in Shahjahan germplasm, while the minimum was recorded in HM-17218 germplasm. The maximum total phenolic contents were observed in Tara-05 germplasm, while the minimum was recorded in AS-890 germplasm. In conclusion, Pearl Millet showed specific modifications in morpho-anatomical and physiological traits that expose its ecological success.

**Keyword:** Pearl millet germplasm, Morpho-anatomical modification, Physiological modification.

## SLIDING WINDOW STATISTICAL CONVERGENCE OF FRACTIONAL DIFFERENCE SEQUENCES IN INTUITIONISTIC FUZZY NORMED SPACES

**Dr. SK Ashadul RAHAMAN**

VIT-AP University, Department of Mathematics, School of Advanced Science, Andhra Pradesh, India

**ORCID:** 0000-0002-4813-6965

### ABSTRACT

Today in the field of mathematics Fuzzy theory has become an extensive area of research. In 1965, L. A Zadeh introduced the concept of fuzzy sets as a generalization of crisp sets. Later in 1986, Atanassov introduced the concept of a more generalized sets which he named as Intuitionistic fuzzy sets. The basic idea was to introduce a dual notion of the membership function of fuzzy set namely non-membership function, thereby providing a more flexible framework for handling uncertainty..

In this paper, we introduce and study the concept of *sliding window statistical convergence of generalized fractional difference sequences* in the setting of intuitionistic fuzzy normed spaces. For this purpose, we define the notion of  $\Delta_{\{\varrho, \vartheta\}}^{\{a, b, c\}}(\mu)$  –convergence , which extends several existing convergence concepts for fractional difference sequences to intuitionistic fuzzy environments. This framework bridges classical convergence methods and their statistical counterparts. We investigate fundamental properties of the proposed convergence, including its behavior under scalar multiplication and sequence addition, and examine the uniqueness of limits. Furthermore, we establish relationships between sliding window statistical convergence, lacunary statistical convergence, and other related convergence notions under suitable conditions.

**Keywords:** Intuitionistic fuzzy normed space, Sliding window method; Statistical convergence, Lacunary statistical convergence, generalized fractional difference operator,  $\sigma$ -finite measure.

## THE EFFECT OF CARRAGEENAN, KONJAC, AND TRIPOTASSIUM CITRATE RATIOS ON THE PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND ACCEPTANCE LEVEL OF INSTANT PUDDING

**Andhea Sitoresmi NURAU LIYA**

College of Vocational Studies, IPB University, Bogor, West Java 16128, Indonesia

**Dwi Yuni HASTATI**

College of Vocational Studies, IPB University, Bogor, West Java 16128, Indonesia

**ORCID:** 0000-0002-0905-4086

### ABSTRACT

Pudding is a popular food due to its soft texture and sweet taste, but it needs a thickening agent in its formulation. This study aimed to determine the effect of the carrageenan-konjac ratio and tripotassium citrate concentration on the physicochemical and sensory attributes of instant pudding, and to determine the best treatment based on the effectiveness index method. Pudding was made using combinations of carrageenan-konjac ratios (60:40, 70:30, and 80:20) and tripotassium citrate concentrations (3%, 4%, and 5%). The parameters tested included pH, total dissolved solids, hardness, water holding capacity, syneresis, and hedonic evaluation. The best treatment was determined using a weighted analysis using the effectiveness index method. The results showed that variations in carrageenan-konjac ratio and tripotassium citrate concentration significantly affected pH, total dissolved solids, hardness, water holding capacity, and syneresis. Increasing the proportion of carrageenan and tripotassium citrate concentration correlated with increasing pH, while total dissolved solids decreased with increasing proportion of carrageenan and tripotassium citrate concentration. The concentration of tripotassium citrate significantly affected hardness. Meanwhile, the carrageenan-konjac ratio had no significant effect on pudding hardness, based on statistical results. Increasing the proportion of carrageenan decreased water holding capacity, while the concentration of tripotassium citrate had no significant effect on water holding capacity. The ratio of carrageenan to konjac and tripotassium citrate concentration significantly affected syneresis. The hedonic test showed that significant differences were only observed in appearance and aroma. The best treatment was the combination of 70:30 carrageenan-konjac and 4% tripotassium citrate, with a total score of 0.70, using the effectiveness index method.

**Keywords:** Carrageenan, konjac, pudding, tripotassium citrate

### I. INTRODUCTION

Pudding and other gel-based foods are becoming increasingly popular for their smooth texture and ability to meet dietary requirements. Pudding and other gel products stored at low temperatures need to exhibit low syneresis and good gel strength. Because it affects the final texture, gel strength can affect consumers' acceptability. Pudding that is too soft or too hard and stiff can reduce consumer acceptance. Meanwhile, syneresis is the release of water from the gel during storage, causing the gel to shrink and solidify (Agustina, 2018). Pudding may dry out and shrink during storage due to syneresis, affecting its organoleptic and physical qualities. Additionally, a gel's pH and water-holding ability affect synthesis. A product's ability to retain water and maintain the proper pH balance may reduce syneresis.

Characteristics of the final product, such as gel strength, syneresis, water-holding capacity, pH, and total dissolved solids, are greatly influenced by the kind and concentration of gelling agents used throughout the pudding-making process. The food sector frequently uses gelling agents such as konjac and carrageenan. Carrageenan is a hydrocolloid obtained from red seaweed, particularly from the genera *Eucheuma* and *Gigartina*. Carrageenan is known for its ability to form thermoreversible gels, thus making it widely used as a gelling agent, thickener, and stabilizer (Kaya *et al.*, 2015). Konjac, on the other hand, is a polysaccharide that is taken from the *Amorphophallus* plant's tubers. A more elastic gel can be produced by reducing surface tension with konjac's glucomannan. The combination of kappa carrageenan with konjac can produce a synergistic effect, increasing gel strength and elasticity while reducing syneresis (Kaya *et al.*, 2015).

Tripotassium citrate is a salt that can serve as an acid regulator, emulsifier, and stabilizer in food products. Tripotassium citrate can help improve gelation ability and strengthen gel structures. According to Myneedu (2015) and Yu *et al.* (2017), potassium (K) ions can promote the formation of a strong helical structure in carrageenan gels, as well as increase water-holding capacity and gel strength. Given these properties, the use of tripotassium citrate is expected to help produce puddings with a more stable texture, better resistance to syneresis, and optimal organoleptic qualities. So, this study aimed to determine the effect of the carrageenan-konjac ratio and tripotassium citrate concentration on the physicochemical and sensory attributes of instant pudding.

## MATERIALS AND METHODS

Pudding sample preparation begins with weighing the ingredients according to the specified treatment, followed by dry mixing for 2-5 minutes. The premix is then dissolved in 500 mL of room-temperature water and cooked over medium-low heat, stirring until the solution appears to be simmering. The solution is removed and poured into plastic cups, cooled to room temperature, and allowed to solidify. The pudding samples are then tested for pH, total dissolved solids, hardness, syneresis, water holding capacity (WHC), and organoleptic (hedonic) properties. To find the optimal therapy, the test data are then subjected to ANOVA, Duncan's test, and a weighted test utilizing the effectiveness index technique. The analyses were pH, total dissolved solids, hardness, syneresis, water holding capacity (WHC), and sensory analysis (hedonic). The experimental research is seen in Table 1.

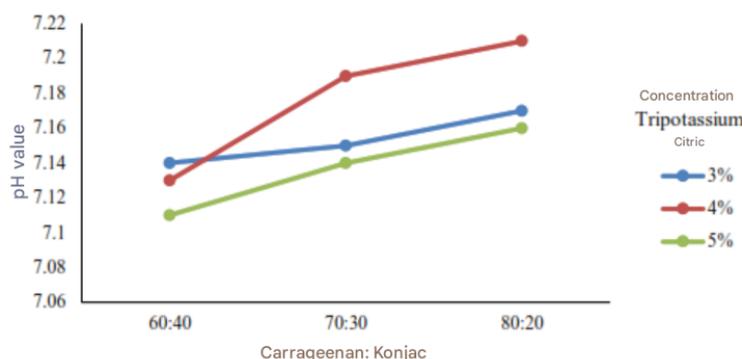
**Table 1.** Carrageenan, Konjac, And Tripotassium Citrate Ratios

Ratio of Carrageenan and Konjac (A)	Concentration of Tripotassium Sitrat (B)		
	3% (B1)	4% (B2)	5% (B3)
60 : 40 (A1)	A1B1	A1B2	A1B3
70 : 30 (A2)	A2B1	A2B2	A2B3
80 : 20 (A3)	A3B1	A3B2	A3B3

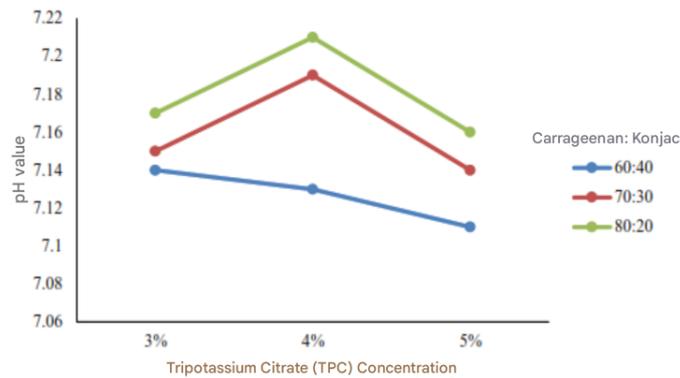
## RESULTS AND DISCUSSION

### The Effect of Variations in Carrageenan-Konjac Ratio and Tripotassium Citrate Concentration on pH

It is evident from Figure 1 that an increase in carrageenan content is closely correlated with an increase in pH. Carrageenan is typically basic because it is a by product of extracting red seaweed at high temperatures using an alkaline solution (Kaya *et al.*, 2015). Due to its basic nature, carrageenan can raise the pH of the pudding as its concentration rises.



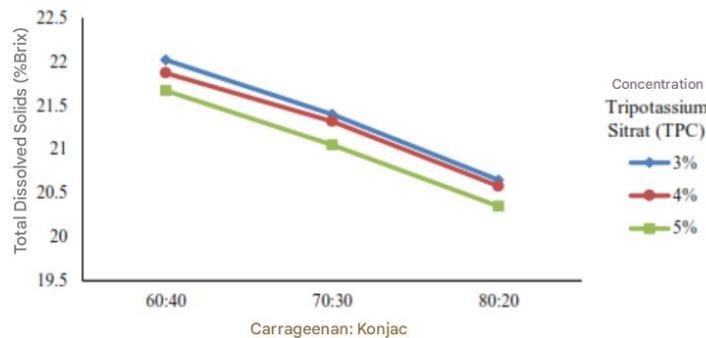
**Figure 1.** Graph of the effect of the ratio of carrageenan and konjac on pH



**Figure 2.** Graph of the effect of tripotassium citrate concentration on pH

Figure 2 above shows that the pH at 4% TPC was higher than at 3% TPC, but lower at 5% TPC. Tripotassium citrate is a type of potassium salt. When dissolved in water, it decomposes, releasing  $K^+$  and  $HCO_3^+$  ions, thereby raising the solution's pH. It aligns with Xie *et al.* 2023 study, which found that potassium salts can slightly raise the pH of silver carp batter emulsions. According to research by Vrienlick *et al.* (2022), tripotassium citrate dissolves and primarily dissociates into potassium and bicarbonate ions, both of which are basic, indicating that it possesses alkalizing capabilities. Nevertheless, the pH dropped again at a 5% TPC concentration. The greater concentration of tripotassium citrate probably upset the balance, causing the pH to drop.

#### **The Effect of Variations in Carrageenan-Konjac Ratio and Tripotassium Citrate Concentration on Total Dissolved Solids (TDS)**

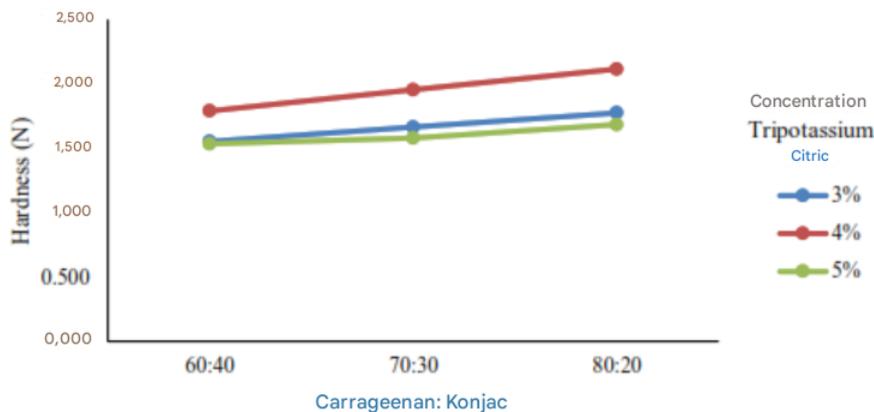


**Figure 3.** Graph of the effect of tripotassium citrate concentration on total dissolved solids

Figure 3 above shows that a higher proportion of konjac results in a higher total soluble solids value, while a higher proportion of carrageenan results in a lower TDS value. It is likely due to konjac's superior water-binding capacity compared to carrageenan. The more water is bound, the more sucrose dissolved in the water is bound, increasing the total soluble solids value. This finding is supported by the research of Pratiwi *et al.* 2024 on the effect of agar and carrageenan combinations on the total soluble solids of jelly drinks, which found that the higher the carrageenan combination, the lower the total soluble solids.

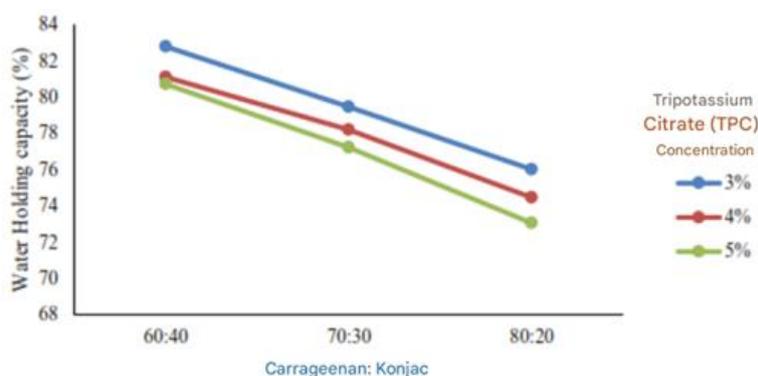
#### **The Effect of Variations in Carrageenan-Konjac Ratio and Tripotassium Citrate Concentration on Hardness**

Figure 4 shows that hardness increases with increasing carrageenan proportion, as evidenced by the highest hardness at the 80:20 carrageenan-konjac ratio. Increasing the amount of carrageenan leads to greater double-helix formation, tighter cross-linking between double helices, and smaller intermolecular spaces. This forces free water out of the gel, making it harder and increasing the hardness value (Kaya, 2015). Conversely, a higher proportion of konjac increases the amount of free water in the gel structure, resulting in a softer gel texture.



**Figure 4** Graph of the effect of the ratio of carrageenan and konjac on hardness

### The Effect of Variations in Carrageenan-Konjac Ratio and Tripotassium Citrate Concentration on Water Holding Capacity (WHC)



**Figure 5** Graph of the effect of the comparison of carrageenan and konjac on water holding capacity (WHC)

The higher carrageenan proportion results in a lower WHC value. This revealed that combining a gelling agent with a higher carrageenan proportion and a lower konjac content decreased WHC. Konjac tends to have a better ability to bind water during gel formation due to the elastic properties of the glucomannan compound in konjac, allowing it to absorb and retain water up to tens of times its weight. Conversely, carrageenan contains sulfate groups, which make its structure more rigid and reduce the space between molecules, resulting in a lower WHC value.

### The Effect of Variations in Carrageenan-Konjac Ratio and Tripotassium Citrate Concentration on Syneresis

The graph above shows the highest to lowest syneresis values were produced by tripotassium citrate concentrations of 3%, 4%, and 5%, respectively. It indicates a correlation between tripotassium citrate concentration and syneresis. The higher the concentration of tripotassium citrate added, the less water is separated from the gel. Tripotassium citrate itself plays a role in pH regulation and helps form a more stable gel structure, preventing the release of water from the molecules.

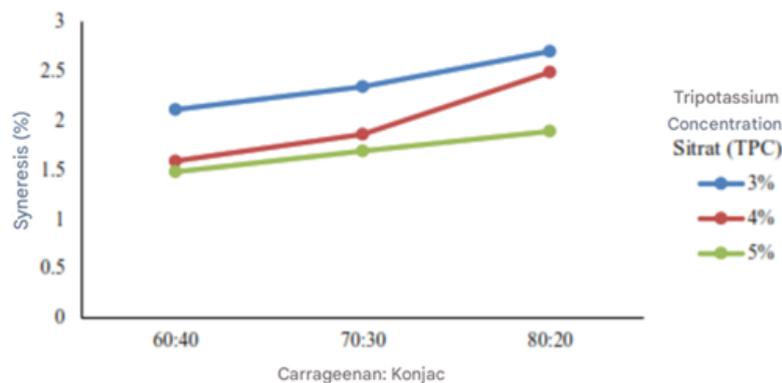


Figure 6. Graph of the effect of tripotassium citrate concentration on syneresis

### Instant Pudding Sensory Analysis and Determining the Best Treatment

In the sensory analysis, significant differences between treatments were only seen in appearance and aroma parameters, but did not affect overall panelist acceptance. On the other hand, the treatment with the highest total yield was the combination of a 70:30 carrageenan-konjac ratio and 4% tripotassium citrate, with a total yield of 0.70. Based on these results, the 70:30 carrageenan-konjac ratio and 4% tripotassium citrate were the best treatments for physical, chemical, and sensory characteristics.

### CONCLUSION

Variations in the carrageenan-konjac ratio and tripotassium citrate concentration significantly affected the pH, hardness, total dissolved solids, water holding capacity, and syneresis of the pudding. However, they did not significantly affect the pudding's acceptance level for taste, texture, aftertaste, or overall acceptability. The concentration of tripotassium citrate significantly affected the hardness value, with the highest value at 4%. The water-holding capacity decreased with increasing carrageenan proportions. Meanwhile, syneresis decreased with increasing proportions of konjac and tripotassium citrate concentration.

### REFERENCES

- Agustina AM. (2018). Karakteristik jelly drink buah naga (*hylocereus* sp) dengan penambahan rumput laut *gracilaria* sp sebagai gelling agent [skripsi]. Malang: Universitas Brawijaya.
- Kaya AO, Suryani A, Santoso J, Syahbana RM. (2015). The effect of gelling agent concentration on the characteristic of gel produced from the mixture of semi-refined carrageenan and glukomannan. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)*. 20(1): 313–324. <http://gssrr.org/index.php?journal=JournalOfBasicAndApplied>.
- Myneedu L. (2015). Effect of salts on the structure-function relationships of sodium kappa-carrageenan. Purdue University. 1–87. [https://docs.lib.purdue.edu/open\\_access\\_theses/589%0Ahttp://docs.lib.purdue.edu/dissertations/AAI1598109](https://docs.lib.purdue.edu/open_access_theses/589%0Ahttp://docs.lib.purdue.edu/dissertations/AAI1598109).
- Pratiwi NA, Koesoemawardani D, Winanti D, Nurainy F. (2024). Pengaruh perbandingan konsentrasi karagenan-konjak terhadap karakteristik fisikokimia dan sensori jelly drink sari buah pepaya (*Carica papaya*.(L). Var. Calina). *Jurnal Agroindustri Berkelanjutan*. 3(2): 302-312.
- Vrielinck, J., Janssens, G. P., Chantziaras, I., Cools, A., & Maes, D. (2022). Effect of feed supplementation with tripotassium citrate or sodium chloride on the development of urinary calcium oxalate crystals in fattening pigs. *Veterinary Sciences*. 9(11), 614.
- Xie C, Shi BB, Liu GH, Li SH, Kang ZL. (2023). Using potassium bicarbonate to improve the water-holding capacity, gel and rheology characteristics of reduced-phosphate silver carp batters. *Molecules*. 28(14): 5608.
- Yu N, Xu Y, Jiang Q, Xia W. (2017). Textural and physicochemical properties of surimi gels prepared with potassium and calcium chloride as substitutes for sodium chloride. *International Journal of Food Properties*. 20 (2): 1539–1552. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1248846>.



**REF: AKADEMİK TEŞVİK**

## İLGİLİ MAKAMA

12. Uluslararası Ege Fen ve Sağlık Bilimleri Kongresi 25-26 Şubat 2026 tarihleri arasında İzmir/Türkiye’de 16 farklı ülkenin (Türkiye-24, Diğer Ülkelerden-33) akademisyen/araştırmacılarının katılımıyla gerçekleşmiştir. Kongre 16 Ocak 2020 Akademik Teşvik Ödeneği Yönetmeliğine getirilen “Tebliğlerin sunulduğu yurt içinde veya yurt dışındaki etkinliğin uluslararası olarak nitelendirilebilmesi için Türkiye dışında en az beş farklı ülkeden sözlü tebliğ sunan konuşmacının katılım sağlaması ve tebliğlerin yarından fazlasının Türkiye dışından katılımcılar tarafından sunulması esastır.” değişikliğine uygun düzenlenmiştir.

Bilgilerinize arz edilir,

Saygılarımla

**Assoc. Prof. Dr. Mehmet Emin KALGI**  
*Head of Organizing Committee*





T.C.  
ARDAHAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
İlahiyat Fakültesi



Sayı : E-56430641-900-2600005844  
Konu : Akademik Temsilci Hk.

10.02.2026

İLGİLİ MAKAMA

İlgi : Doç. Dr. Mehmet Emin KALGI'nın 08.02.2026 tarihli dilekçesi.

İlgide kayıtlı yazıya istinaden, Fakültemiz Felsefe ve Din Bilimleri Bölümü Din Psikolojisi Ana Bilim Dalı'nda görev yapmakta olan Doç. Dr. Mehmet Emin KALGI'nın 25-26 Şubat 2026 tarihleri arasında İzmir'de düzenlenecek olan "**12. ULUSLARARASI EGE KONGRELERİ**"nin (Sosyal ve Beşeri Bilimler Kongresi, Sağlık ve Fen Bilimleri Kongresi, İnovasyon ve Mühendislik Bilimleri Kongresi) düzenleme komitesinde akademisyen temsilci olarak görev almasını olurlarınıza arz ederim. İşbu belge ilgilinin isteği üzerine oluşturulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Doç. Dr. Taha YILMAZ  
Dekan Yardımcısı

OLUR  
Prof. Dr. Mustafa YILDIZ  
İlahiyat Fakültesi Dekanı

Ek: Doç. Dr. Mehmet Emin KALGI'nın Dilekçesi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: MAEEFHA

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/ardahan-universitesi-ebys>

Adres: Ardaahan Üniversitesi Kampüsü, Çamlıçatak Mevkii, 75002, Merkez/ARDAHAN

Telefon No: (0 478) 2117563

e-Posta: [if@ardahan.edu.tr](mailto:if@ardahan.edu.tr)

Keş Adresi: [ardahanuni@hs01.kep.tr](mailto:ardahanuni@hs01.kep.tr)

Faks No: (0 478) 2117565

İnternet Adresi: [www.ardahan.edu.tr](http://www.ardahan.edu.tr)

Bilgi için :

Telefon No:

Direkt Hat:

Mesut Akçay  
İlahiyat Fakültesi Şef  
(0 478) 2117563

