



**TURKISH
JOURNAL OF
HEALTH
AND
SPORT**



TURKISH JOURNAL OF HEALTH AND SPORT

E-ISSN 2757-5446

**TJHS
TURKEY**

<https://tjhealthsport.org>



TURKISH JOURNAL OF HEALTH AND SPORT

(TJHS) is open access periodical and publishes in accordance with independent, unbiased, double blind peer review principles. Our journal is published three times a year since 2020.

The e-ISSN number of TJHS is 2757-5446.

TJHS is indexed by international indexes:

Indexing

EMBASE

(Excerpta Medica dataBASE, Producer: Elsevier (Netherlands))

Link: <https://www.elsevier.com/products/embase/content>



CAS

(CAS Source Index (CASSI), Producer: American Chemical Society (USA))

Link: https://cassi.cas.org/publication.jsp?P=LglBQf5Q2NQyz133K_1l3zLPXfcr-WXfL47ytxnlxIJPxOTvACeoFzLPXfcr-WXfimSBikq8XcUjhmk0WtYxmzLPXfcr-WXfJIIZMJ9Lko1sUJ9u-xblrA



ERIH PLUS

(European Reference Index for the Humanities, Producer: Norwegian Directorate for Higher Education and Skills (Norway))

Link: <https://kanalregister.hkdir.no/publiseringskanaler/erihplus/search.action;jsessionid=dU5rZXNME4AYiOq-cBA0EE3y.undefined?xs=2757-5446&tv=true>



SPORTDiscus

(Producer: EBSCO Industries, (USA))

Link: <https://www.ebsco.com/m/ee/Marketing/titleLists/s3h-coverage.htm>



CINAHL

(Producer: EBSCO Industries, (USA))

Link: <https://www.ebsco.com/m/ee/Marketing/titleLists/c8h-coverage.htm>



Scilit

(Producer: MDPI, (Switzerland))

Link: <https://www.scilit.com/publications?q=Turkish+Journal+of+Health+and+Sport&sort=relevancy&facet=%7B%22no-filters%22%3A%5B%22true%22%5D%7D>



TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

(Türkiye Klinikleri, Türkiye)



Link: <https://www.atifdizini.com/journals?char=T&index=23>

TÜRK MEDLINE

(Pleksus Bilişim, Türkiye)



Link: <https://turkmedline.net/dergi-listesi/turkish-journal-of-health-and-sport/709>

TJHS

TJHS has the status of an international indexed journal. This journal was established to publish all kinds of scientific texts, especially review, case reports, meta-analysis, original research, book and thesis presentation, method articles.

Repository Policy: The TJHS journal have a policy allowing authors to deposit versions of their work in an institutional or other repository of their choice.

TJHS has been published **since 2020**. Our ever-developing journal has successfully entered its **6. year of publication**.

The ISSN number of our journal has been given by the Ministry of Culture of the Republic of Turkey.

Editorial Members

Editor in Chief

- Prof. Dr. Ersan Kara (Sport and Exercise Sciences). (e.kara@ahievran.edu.tr). Kirsehir Ahi Evran University. Turkey.
- Assoc. Prof. Dr. Hasan Basri Savas (Medical and Health Sciences). (hasansavas@artuklu.edu.tr). Mardin Artuklu University. Turkey.

• Associate Editors

- Dr. Sandeep Raj Pandey, Ph.D. Nepal. (sandeeprajapandey@gmail.com) Annapurna hospital, Norvic Hospital ,Kathmandu, Nepal.
- Assist. Prof. Amir Rahimi. Ph.D. Iran. (emir10357@gmail.com) Urumiye University, Iran.
- Prof. Omar Belhamiti. Algeria. (omar.belhamiti@univ-mosta.dz) Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem, Algeria.
- Dr. Durkadin Demir Eksi. Turkey. (durkadin.eksi@alanya.edu.tr) Alanya Alaaddin Keykubat University. Turkey.
- Dr. Mehmet Fatih Kucuk. Turkey. (mehmet.kucuk@alanya.edu.tr) Antalya Research and Training Hospital. Turkey.
- Dr. Pelin Uymaz. Turkey. (pelin.uyamaz@alanya.edu.tr) Alanya Alaaddin Keykubat University. Turkey.
- Dr. Seda Cetinkaya Karabekir. Turkey. (sedacetinkaya03@gmail.com) İzmir Bakircay University. Turkey.
- Dr. Gamze Beyazoglu Baci. Turkey. (gamze.beyazoglu@usak.edu.tr)Uşak University. Turkey.

• Language Editors

• Turkish Language Editor:

Prof. Dr. Beyhan KANTER. Ph.D. Turkey. e mail: bkanter@firat.edu.tr Firat University. Turkey.

• English Language Editor:

Assist. Prof. Dr. Neslihan SARI. Turkey. M.D. – Ph.D. e mail: neslihansari@artuklu.edu.tr Mardin Artuklu University. Turkey.

Layout Editors

- İnayet Hakki CİZMECİ (inayet.cizmeci@alanya.edu.tr) Afyon Kocatepe University. Turkey.
- Assit. Prof. Yunus Emre EKSİ (eksiyunusemre@gmail.com) Alanya Alaaddin Keykubat University. Turkey.
- Fatih Suleyman BİCER (fatih.bicer@alanya.edu.tr) Alanya Alaaddin Keykubat University. Turkey.
- Akay Kurter KURTMAN (akay.kurtman@alanya.edu.tr) Alanya Alaaddin Keykubat University. Turkey.

- Umit KUZKAYA (umit@alanya.edu.tr) Alanya Alaaddin Keykubat University. Turkey.

Editorial Assistant

- Elina Dinc (dinc.tuba55@gmail.com) Turkey.
- Aysegul Yur (aysegulizcar@gmail.com) Turkey.
- Ayşenur Köse (koseaysenur@yandex.com) Turkey.

Scientific Board

International Scientific Board

- Associate Professor Justin A. Haegele, PhD, CAPE. Old Dominion University. USA.
- Professor Jian Min Liu. Hubei University of Chinese Medicine. China.
- Professor Omar Belhamiti. Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem, Algeria.
- Professor Zhang Tianmin. Hubei University of Chinese Medicine. China.
- Assoc. Professor Dr. Ahmed M.S. Hegazy. Faculty of Medicine, Benha University, Egypt.
- Assist. Prof. Dr. Ramin Ezzati. Kharazmi University, Iran.
- Sandeep Raj Pandey, Dr. MBBS,MS,FVES,EVES, Consultant Vascular & Endovascular Specialist Annapunra hospital, Norvic Hospital ,Kathmandu, Nepal. sandeeprajpandey@gmail.com
- Assist. Prof. Amir Rahimi. Ph.D. Urumiye University, Iran. emir10357@gmail.com
- Dr. Jaffer Shah. M.D. - Kateb Research Center, Afghanistan.

Scientific Board

Turkish Scientific Board. All of from TURKEY.

- Prof. Dr. Ersan KARA. Kırşehir Ahi Evran University.
- Prof. Dr. Ramazan GÜNEŞAÇAR. Hatay Mustafa Kemal University. Turkey.
- Prof. Dr. Nurtekin Erkmen. Selcuk University. Turkey.
- Prof. Dr. Abdulkerim Kasım Baltacı. Selcuk University. Turkey.
- Prof. Dr. Dinç Süren. Sağlık Bilimleri University. Antalya EA Hospital. Turkey.
- Prof. Dr. Muhammed Kazım Erol. Sağlık Bilimleri University Antalya EA Hospital. Turkey.
- Prof. Dr. Beyhan KANTER. Fırat University. Turkey.
- Prof. Dr. Zafer Çakır. ALKÜ. Turkey.
- Prof. Dr. Ali Öztürk. ALKÜ. Turkey.
- Doç. Dr. Tuba Melekoğlu. Akdeniz University. Turkey.
- Doç. Dr. Hasan Basri SAVAŞ. Mardin Artuklu University.
- Doç. Dr. Elçin Süren. Sağlık Bilimleri University. Antalya EA Hospital. Turkey.
- Doç. Dr. Gülay Manav. Muğla Sıtkı Koçman University. Turkey.
- Doç. Dr. Seda AVNİÖĞLU. Alanya Alaaddin Keykubat University.
- Doç. Dr. İlknur Çınar AYAN. Necmettin Erbakan University.
- Doç. Dr. Mehmet Fatih KÜÇÜK. Antalya Research and Training Hospital. Turkey.
- Doç. Dr. Durkadın DEMİR EKŞİ. Alanya Alaaddin Keykubat University.
- Dr. Öğr. Üyesi Meftun Akgün. Üsküdar University. Turkey.
- Dr. Öğr. Üyesi İsmail SARIKAN. Alanya Alaaddin Keykubat University.
- Dr. Öğr. Üyesi Pelin UYMAZ. Alanya Alaaddin Keykubat University.
- Dr. Öğr. Üyesi Seda ÇETİNKAYA KARABEKİR. İzmir Bakırçay University.
- Dr. Öğr. Üyesi Gamze Beyazoglu Baci. Uşak University
- Dr. Öğr. Üyesi Neslihan SARI. MAÜ.
- Dr. Öğr. Üyesi Erkan MAYTALMAN. Alanya Alaaddin Keykubat University.
- Dr. Öğr. Üyesi Dilek ERDEM. Alanya Alaaddin Keykubat University.
- Dr. Öğr. Üyesi Türkan GÜNEY. Bilecik Şeyh Edebali University.
- Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre EKŞİ. Alanya Alaaddin Keykubat University.
- Dr. Öğr. Üyesi Filiz Özcan Gürel. Antalya Bilim University.

Contents

- » Artificial Intelligence in Medical Biochemistry in Light of Prof. Dr. Cahit Arf's Artificial Intelligence Approach •81
- » Size- and dose-dependent effects of silver nanoparticles on the liver in Wistar rats •88
- » Maksiller Posterior İmplantlarda Abutment Açısı ve Altyapı Malzemesinin Stres Dağılımı Üzerine Etkisi: Sonlu Elemanlar Analizi Çalışması •94
- » Physical Activity Levels and Exercise Prescription Knowledge and Attitudes of Family Physicians: A Cross-Sectional Study •99
- » D Vitamini Test İstemlerinin Değerlendirilmesinde Akılcı Laboratuvar Yaklaşımı •106
- » İzole Proksimal LAD Lezyonlarında MIDCAB ve DES: Kapsamlı Bir Meta-Analiz •115
- » Tedavilere Eklenen Yeni Nesil Probiyotikler: Ailenin Yeni Üyeleri •124

Contents

» Artificial Intelligence in Medical Biochemistry in Light of Prof. Dr. Cahit Arf's Artificial Intelligence Approach	•81
» Size- and dose-dependent effects of silver nanoparticles on the liver in Wistar rats	•88
» Maksiller Posterior İmplantlarda Abutment Açısı ve Altyapı Malzemesinin Stres Dağılımı Üzerine Etkisi: Sonlu Elemanlar Analizi Çalışması	•94
» Physical Activity Levels and Exercise Prescription Knowledge and Attitudes of Family Physicians: A Cross-Sectional Study	•99
» D Vitamini Test İstemlerinin Değerlendirilmesinde Akılcı Laboratuvar Yaklaşımı	•106
» İzole Proksimal LAD Lezyonlarında MIDCAB ve DES: Kapsamlı Bir Meta-Analiz	•115
» Tedavilere Eklenen Yeni Nesil Probiyotikler: Ailenin Yeni Üyeleri	•124

Artificial Intelligence in Medical Biochemistry in Light of Prof. Dr. Cahit Arf's Artificial Intelligence Approach

Prof. Dr. Cahit Arf'ın Yapay Zeka Yaklaşımı Işığında Tıbbi Biyokimyada Yapay Zeka

Hasan Basri Savas(M.D. - Ph.D)¹, Fatma Sengul-Bag(Ph.D)^{2*}.

1. Assoc. Prof. Mardin Artuklu University, Medical Faculty, Department of Medical Biochemistry, Mardin, Türkiye Orcid id: 0000-0001-8759-4507. E-mail: hasansavas@artuklu.edu.tr

2. Assist. Prof. Adiyaman University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Adiyaman, Türkiye Orcid id: 0000-0002-7097-6266. E-mail: fatmasengul245@gmail.com

*Corresponder author: Assist. Prof. Fatma Sengul-Bag. Ph.D. Adiyaman University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Adiyaman, Turkey Orcid id: 0000-0002-7097-6266. E-mail: fatmasengul245@gmail.com

Abstract

Artificial intelligence (AI), developed to mimic human cognition, has evolved into a multidisciplinary field with profound technological, ethical, and social implications. Its transformative impact is felt across numerous sectors, including medical biochemistry. This study interprets current AI applications in medical biochemistry through the scientific and philosophical lens of Ord. Prof. Dr. Cahit Arf, a pioneering Turkish mathematician. In 1959, Arf presciently raised the question, "Can a Machine Think and How Can It Think?" emphasizing that a true intelligent system must not only compute but also generate and interpret meaning. In medical biochemistry, AI excels not just in data processing but in deriving meaningful inferences from complex datasets, enhancing analytical power beyond traditional methods. This capacity aligns with Arf's vision, enabling the resolution of intricate biochemical problems. Consequently, the integration of AI is deepening medical research and revolutionizing clinical applications and industrial processes. This multidisciplinary synergy is fostering faster, more reliable, and personalized healthcare solutions, from diagnosis and treatment to data analysis and clinical decision support, marking a radical shift in both academic research and practical health services.

Keywords: Cahit Arf, artificial intelligence, mathematics, medicine, medical biochemistry, laboratory.

Özet

İnsan bilişini taklit etmek amacıyla geliştirilen yapay zekâ (YZ), günümüzde teknolojik, etik ve sosyal açıdan derin etkiler oluşturan disiplinler arası bir alan hâline gelmiştir. YZ'nin dönüştürücü etkisi, tıbbi biyokimya da dâhil olmak üzere birçok alanda hissedilmektedir. Bu çalışma, Türk matematikçisi Ord. Prof. Dr. Cahit Arf'ın bilimsel ve felsefi bakış açısından tıbbi biyokimyada güncel YZ uygulamalarını yorumlamaktadır. Arf, 1959 yılında "Bir makine düşünebilir mi ve nasıl düşünebilir?" sorusunu ileri sürerek, gerçek bir zeki sistemin yalnızca hesaplama yapmakla kalmayıp anlam üretebilmesi ve yorumlayabilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Tıbbi biyokimyada YZ, yalnızca verileri işlemekle kalmayıp karmaşık veri kümelerinden anlamlı çıkarımlar yapabilme gücüyle geleneksel analiz yöntemlerinin ötesine geçmektedir. Bu yetenek, Arf'ın öngörüsüyle örtüşmekte ve karmaşık biyokimyasal problemlerin çözümünü mümkün kılmaktadır. Dolayısıyla YZ'nin entegrasyonu, tıbbi araştırmaları derinleştirmekte, klinik uygulamaları ve endüstriyel süreçleri yeniden şekillendirmektedir. Bu disiplinler arası etkileşim; tanı, tedavi, veri analizi ve klinik karar destek sistemlerinden kişiselleştirilmiş sağlık hizmetlerine kadar uzanan, daha hızlı, güvenilir ve yenilikçi çözümler üretmektedir. Böylece YZ, hem akademik araştırmalarda hem de pratik sağlık hizmetlerinde köklü bir dönüşümün öncüsü hâline gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Cahit Arf, yapay zekâ, matematik, tıp, tıbbi biyokimya, laboratuvar

Received: 10/10/2025

Accepted: 22/10/2025

Published Online: 30/12/2025

Cite this article: Savas HB, Sengul Bag F. Artificial Intelligence in Medical Biochemistry in Light of Prof. Dr. Cahit Arf's Artificial Intelligence Approach. Turk J Health S. 2025;6:3: X-X. <http://dx.doi.org/10.29228/tjhealthsport.87711>



INTRODUCTION

Artificial intelligence (AI) is a technological field aimed at creating systems capable of performing human-like cognitive functions and has become inherently multidisciplinary. In recent years, the implications of AI are being debated not only technologically but also on ethical, social, and philosophical levels, and its influence has transformed diverse fields, from health sciences to engineering, and from language processing to biochemical analysis [1, 2]. In this context, the importance has grown not only for AI's technical capacity but also for its relationship with knowledge production. This study examines current applications of AI in medical biochemistry through the scientific and philosophical lens of Ord. Prof. Dr. Cahit Arf, one of Turkey's leading scientists. Arf's emphasis on aesthetics, uncertainty, and intuition is compared with the role of AI in modern medicine and biochemistry.

ORD. PROF. DR. CAHİT ARF'S SCIENTIFIC AND PHILOSOPHICAL APPROACH

Cahit Arf, who expressed his philosophy of mathematics with the words: "Don't learn mathematics by heart, learn and understand it by doing it!", is a respected scientist from Turkey who gained international recognition in the field of mathematics. Arf, a leading figure of mathematics in Turkey, was born in Thessaloniki in 1910. He taught mathematics at Galatasaray High School in 1932 and began his academic career a year later as an assistant professor at the Faculty of Science at Istanbul University. Arf completed his doctoral studies in 1938 at the University of Göttingen, one of the most prestigious educational institutions in Germany. After returning to Turkey, he worked at Istanbul University, where he was appointed professor in 1943 and full professor in 1955. Between 1964 and 1965, he was a visiting professor at the Institute for Advanced Study in Princeton, USA, where he continued his scientific research. From 1938, he made original contributions in various fields such as algebra, number theory, elasticity theory, analysis, geometry, and engineering mathematics, achieving results of great theoretical depth, structural integrity, and lasting importance. In the field of algebra, he worked on problems that had remained unsolved for years, and some of the structures he defined are now known in the scientific literature as "Arf rings" and "Arf closures". For Arf, mathematics was not only a scientific pursuit but also the essence of life itself. Arf played a foundational role in establishing the Turkish Council for Scientific and Technological Research (TÜBİTAK). Cahit Arf left an indelible mark on Turkish scientific history with his profound and lasting contributions to mathematics and passed away on December 26, 1997. Arf's philosophy of science was based on intuitive understanding and creative problem-solving skills. According to him, mathematical thinking is not only a process of reasoning but also guided by aesthetic

intuition. Arf emphasized that knowledge should not only be taught but also constructed through experience. The phrase "learning mathematics by doing, not by memorizing" reflects the essence of this understanding [3, 4].

THE THEORETICAL DEVELOPMENT AND PHILOSOPHICAL FOUNDATIONS OF AI

Although it is often thought that AI will make many professions redundant, advances in AI are, in fact, expected to make some professions even more crucial. The article "Computing Machinery and Intelligence," published by scientist Alan Turing in the journal *Mind* in 1950, offered foundational insights into AI. Turing's article begins with the following sentence: "I propose to consider the question: Can machines think?" Despite the era's technical limitations, Turing presciently discussed the potential and constraints of AI. Notably, he attempted to redefine "thinking" not as a uniquely human ability but as a concept grounded in computational and behavioral criteria [5]. Physicist Roger Penrose argues that the brain cannot be adequately modeled with current technology due to the immeasurable and unpredictable states of the quantum world. Penrose claims that conscious thought cannot be fully explained by conventional computation or algorithmic processes. In his view, the mind does not operate like a classical computer. Instead, he proposes a direct link between consciousness and the non-computable, uncertain processes of quantum physics [6, 7].

ARF'S APPROACH TO AI AND HIS PREDICTIONS

The brilliant Turkish mathematician Prof. Dr. Cahit Arf was one of the first scientists to discuss AI on the global stage when he delivered a lecture entitled "Can machines think and how can they think?" in Erzurum in 1959 [8]. The cover of the corresponding publication is shown in Figure 1 below.

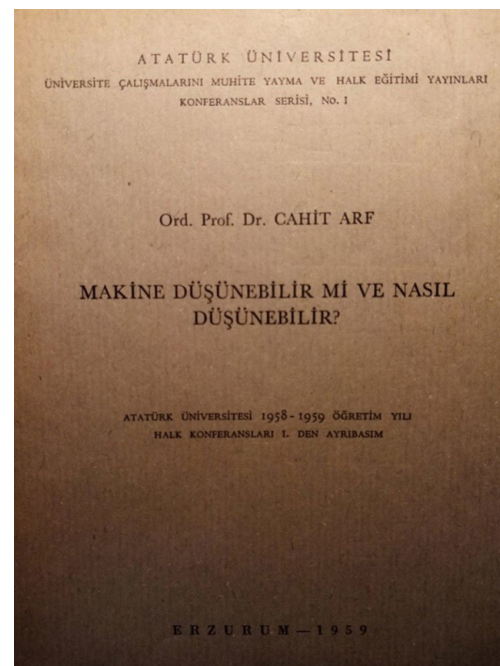


Figure 1. Ord. Prof. Dr. Cahit Arf with the text of his 1959 lecture in Erzurum entitled “Can machines think and how can they think?”

In his lecture, Arf provided a definition of AI and argued that machines are capable of thought. He mentioned subatomic particles, suggesting that machines might think in ways beyond human consciousness. He compared the human brain to thinking machines as follows: “In my opinion, however, the main difference between the human brain and machines is that the human brain can absorb and process aesthetic influences, make aesthetic decisions, and freely decide whether or not to perform a certain task, while machines lack similar qualities. The characteristic feature of these qualities is that they all contain an element of uncertainty and do not adhere to strict rules. Non-human natural phenomena also exhibit this quality of uncertainty, such as events within atoms. Therefore, if atomic-scale events can be harnessed for machine operation, it may be possible to design machines that aesthetically resemble the human brain. Such a machine could, for example, state that it does not find a particular piece of music beautiful. However, I believe that achieving this goal may remain unattainable for many centuries, if not forever.” A schematic representation of Arf’s approach to AI is shown in Figure 2 below [8].

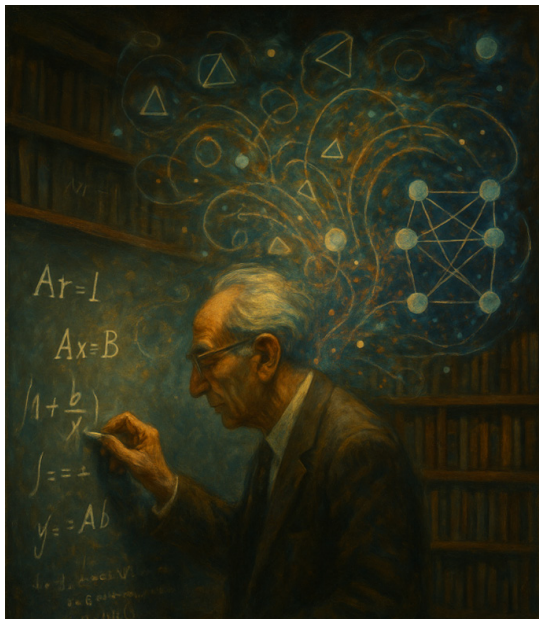


Figure 2. Ord. Prof. Dr. Cahit Arf. This figure was designed by generative AI as a representative image.

In the 75 years since 1950, humanity has made significant progress in teaching machines to think and continues to explore the limits of AI. AI is becoming increasingly integrated into every facet of our lives. Despite reservations and concerns, the adoption of AI continues to grow. The healthcare sector is at the forefront of areas where AI offers substantial utility and practical benefits. However, the artistic dimension of medicine, the molecular complexity of the human body, and numerous

undiscovered mechanisms indicate that medicine cannot be fully automated. There will continue to be a need for physicians who are not only knowledgeable but also skilled in guiding and interpreting AI, as well as contextualizing its outputs according to the patient’s current condition [8].

AI IN MEDICINE AND MEDICAL BIOCHEMISTRY

The emergence of AI in medicine marks the beginning of a new era in healthcare, bringing fundamental changes in many areas, from diagnostic procedures to personalized treatments and patient management. The core competencies of AI focus on analyzing large data sets, recognizing patterns and making predictions that will support clinical decision-making processes. This innovation represents a profound change that will enable greater efficiency and better outcomes in many medical fields, from surgery to chronic disease management [2]. In medical biochemistry in particular, AI is characterized not only by its data processing capacity, but also by its ability to extract meaningful insights from that data. This is in line with the structural, explanatory and intuition-based understanding that underpins Ord. Prof. Dr. Cahit Arf’s scientific approach. According to Arf, it is not enough for a system to merely perform computations, it must also have the ability to generate meaning and interpretation [4]. In this context, AI technologies enhance the analytical capabilities of biochemical research and can solve complex data structures where traditional methods fail.

AI contributes significantly to the development of personalized treatment plans tailored to an individual’s genetic and molecular characteristics by analyzing comprehensive clinical and genomic data. In oncology in particular, AI systems can predict treatment response based on genetic and molecular profiles, optimizing treatment methods and reducing side effects. AI capabilities improve the accuracy of personalized treatments through powerful data analysis and machine learning algorithms [9, 10]. Furthermore, AI significantly improves diagnostic accuracy in many diseases through advanced imaging techniques and machine learning models and is successfully used in processing complex image data to improve disease detection and classification [11]. For instance, McKinney et al. developed a deep-learning system trained on more than 25,000 screening mammograms from the United Kingdom (UK) and 3,000 from the United States (USA). The model achieved an area under the ROC curve (AUC) of 0.889 (95% CI 0.871–0.907) on the UK dataset and 0.811 (95% CI 0.791–0.831) on the USA dataset, outperforming radiologists in both sensitivity and specificity. Compared with human readers, the AI system reduced false-positive interpretations by 5.7% (USA) and 1.2% (UK) and false-negative results by 9.4% (USA) and 2.7% (UK).

In an independent reader study involving six MQSA-certified radiologists, the AI system achieved an AUC that exceeded the average radiologist's performance by $\Delta\text{AUC} = +0.115$ ($p = 0.0002$). Moreover, a simulated clinical workflow demonstrated that integrating the AI model into the double-reading process could maintain diagnostic accuracy while reducing the second reader's workload by 88% [12]. Similarly, Jian et al. used a UAE-based clinical dataset of 884 diabetic patients to predict eight major complications, including nephropathy, neuropathy, and retinopathy. After preprocessing and feature selection, several supervised algorithms (logistic regression, SVM, decision tree, random forest, AdaBoost, and XGBoost) were trained and validated using repeated 10-fold cross-validation. The XGBoost model achieved up to 97.8% accuracy and a 97.7% F1-score, demonstrating high reliability in predicting diabetic foot and other complications. The study also showed that using only the top 5–10 features maintained similar performance, confirming the robustness and efficiency of AI-based clinical prediction systems [13]. In cardiovascular applications, AI models have shown comparable success. Yuan et al. developed a Bagging-Fuzzy Gradient Boosting Decision Tree model using the University of California, Irvine heart disease dataset, which includes 836 patient records and 14 clinical variables. The algorithm combined fuzzy logic and bagging techniques to reduce data complexity and prevent overfitting, achieving an AUC of 0.90 and an overall accuracy of 87.4% in predicting both the presence and severity of heart disease. These results demonstrate that hybrid ensemble learning approaches can enhance model stability and improve clinical decision-making in cardiovascular diagnostics [14]. In neurodegenerative disorders, deep learning approaches have also shown promising results. Murugan et al. developed a convolutional neural network-based model called DEMNET to classify dementia stages from magnetic resonance imaging data. Using an open-access dataset from Kaggle containing 6,400 brain magnetic resonance images divided into four categories (non-demented, very mild, mild, and moderate dementia) the model achieved 95.23 percent accuracy, an area under the curve of 97 percent, and a Cohen's kappa value of 0.93. To address class imbalance, the Synthetic Minority Oversampling Technique was applied, which markedly enhanced model robustness. Validation on the independent Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative dataset yielded comparable performance (84.83 percent accuracy and 95.62 percent AUC). These findings indicate that deep learning-based image analysis can reliably classify Alzheimer's disease severity and support early diagnosis as well as clinical decision-making [15]. In addition, AI systems provide real-time diagnostic interpretations and enable healthcare professionals to make faster, data-driven decisions, which has a tangible impact on patient outcomes.

The integration of AI into healthcare systems is not limited

to diagnosis and treatment but also provides healthcare professionals with comprehensive patient-specific information that enables more effective decision-making and better patient outcomes. At the same time, the automation of repetitive and time-consuming tasks enables faster and more accurate delivery of healthcare services. Technologies such as robotic process automation reduce human error and increase efficiency, especially in high-volume processes such as data entry and inventory management. In addition, advanced robotic systems used in areas such as drug manufacturing, quality control and robotic surgery significantly increase patient safety, process accuracy and treatment success. As Stasevych and Zvorych mention, AI-powered robotic systems are transforming traditional healthcare delivery models not only by analyzing data, but also by providing real-time clinical insights and contributing to more efficient healthcare delivery through the use of analytical tools that support clinical decision making [16]. However, when using AI in medicine, issues such as data protection, consent processes and the interpretability of the insights gained through AI are of great importance. As Holzinger et al. emphasize, these systems must be transparent and explainable for clinicians to trust AI-based recommendations [17], and misinterpretation of AI results can also jeopardize patient safety [18].

Kaur et al. show that AI algorithms offer significant advantages in the field of healthcare, particularly in diagnostic procedures. Deep learning and fuzzy logic based systems used in many disease groups such as heart disease, diabetes, cancer and neurological disorders are found to be effective in increasing diagnostic accuracy as well as in interpreting ambiguous clinical data [19]. Systems developed with deep learning algorithms for breast cancer diagnosis can detect cancerous structures in mammography images more accurately than human radiologists, reducing false positive and false negative rates and strengthening the diagnostic process [12]. In diabetes management, machine learning algorithms can predict complications of the disease (nephropathy, retinopathy, neuropathy, etc.) with high accuracy and offer personalized monitoring options by analyzing patient data [13]. AI-based models used in the classification of cardiac diseases optimize the clinical intervention process by determining the severity of the disease. For example, integrated methods such as fuzzy logic and gradient boosting decision trees have shown high performance in both binary and multiple classification [14]. In neurological diseases, especially in the diagnosis of diseases such as Alzheimer's and Parkinson's using magnetic resonance imaging, models based on convolutional neural networks create individualized risk maps by considering disease stages and increasing diagnostic success with high accuracy rates. These models have been validated in various applications as compatible with large data sets [15]. However, it is emphasized that explainability and the fulfillment of reliability criteria are

fundamental requirements for the integration of AI models into clinical decision support systems [19].

AI, which also offers significant advantages in the field of drug discovery, accelerates the identification of potential treatment targets and reduces the time and cost required to develop new drugs, representing a major shift in pharmaceutical R&D [20]. This change is of great importance for finding an effective response to the growing treatment needs in global healthcare. The growing role of AI in healthcare also includes monitoring chronic diseases. AI systems integrated into wearable technologies and mobile health applications enable early intervention in potential health problems by analyzing patient data in real time. Such approaches improve chronic disease management and patient engagement, thereby positively impacting health outcomes. However, the introduction of these technologies also brings with it various challenges. In particular, the inadequacy of legal regulations that do not keep pace with technological developments raises issues such as the reliability of AI systems, the allocation of responsibility, and compliance with ethical principles [21]. Ongoing research and interdisciplinary dialog on the use of AI in medicine are therefore of crucial importance. In the future, the integration of AI into clinical applications is expected to lead to more interaction in healthcare fields such as radiology, pathology and genetics. The combination of AI and precision medicine also has the potential to reduce inequalities in health outcomes and improve the quality of healthcare services [22]. Alongside all these developments, it is important to remember that data security, patient privacy and ethical principles of use must be rigorously protected. When introducing technological innovations in healthcare, ensuring the security of sensitive health data and maintaining public trust in AI systems should be a priority. In this process, the establishment of robust governance structures and ethical frameworks is essential.

The integration of AI into the field of biochemistry is radically changing research methods and results, signaling a major paradigm shift towards more efficient processes and advanced data analysis. As scientific studies generate increasingly complex biological data, traditional computational methods are no longer sufficient to cope with these data volumes. This increases the need for AI technologies that can effectively manage, interpret and utilize large biological data sets. AI offers promising applications in various subfields of biochemistry, such as drug discovery, biomarker identification and systems biology [23]. One of the fundamental advantages offered by AI in biochemistry is the modeling and analysis of complex biological systems. Jada et al. state that AI can analyze multidimensional datasets derived from genomic, proteomic and metabolomic experiments to uncover meaningful relationships from complex biological interactions. These approaches enable the discovery of new biological relationships in situations where traditional

methods of analysis are limited [24].

AI is increasingly being used in drug discovery and is making an important contribution, particularly in areas such as target identification, drug screening and the prediction of pharmacological interactions. This technology facilitates the identification of potential biological targets by analyzing complex cellular networks and enables faster and more systematic pre-screening of drug candidates through computational approaches. In addition, modeling potential effects on biological pathways supports data-driven and more accurate decision-making processes [25]. Deep learning algorithms provide high accuracy in areas such as drug-target organ interactions, drug similarities, drug side effects and sensitivity predictions. Models that can predict protein-drug interactions without the need for three-dimensional structural data offer more flexible and scalable solutions compared to classical methods. The integration of explainable AI approaches into these processes increases the interpretability of model results and strengthens the reliability of clinical decision support systems. In addition, advanced applications such as digital twin systems and drug dose optimization expand the potential of AI in drug development [26]. AI also supports diagnostic processes with functions such as the classification of damage at the molecular level and the prediction of biochemical processes. This approach increases the automation of laboratory applications, reducing human error and improving the consistency of analyzes [27].

The field of medical biochemistry interacts with many areas such as genetics, molecular medicine and organic chemistry. In recent years, the multidimensional and extensive data obtained in this field has reached the limits of classical analytical methods, making the use of AI-based technologies inevitable. Machine learning and deep learning algorithms make processes such as data analysis, image processing and predictive modeling in biochemical research more functional. In addition, they contribute to application areas such as protein structure prediction, drug target identification, omics data integration and personalized treatment planning, and also find application in a variety of biochemical processes, including virtual molecular screening, gene editing (e.g. CRISPR-based systems), robotic laboratory automation and clinical decision support systems [23]. Supported by advanced computational techniques, these approaches make an important contribution to traditional biochemical experiments and enable a more comprehensive analysis of multi-layered molecular data. This facilitates the modeling of relationships between biological processes in greater detail.

In the field of clinical biochemistry, AI supports personalized medical applications by enabling real-time analysis of patient data. These systems, which combine clinical data with molecular data, facilitate the development of treatment plans tailored to the patient's profile and contribute to decision-making processes [28]. Overall, the intersection of biochemistry and AI offers new opportunities for both research methods and clinical applications. Applications of AI in the analysis of high-dimensional and non-linear data sets help to overcome existing limitations and make diagnostic, treatment and research processes more effective. Finally, AI-supported analysis methods developed in the field of bioinformatics play an active role in processes such as the discovery of biomarkers and the identification of treatment targets. These developments contribute to the progress of personalized medicine and pave the way for innovative biochemical approaches [29].

In summary, the integration of AI into medical biochemistry represents not only a technical advance but also a conceptual shift. As Cahit Arf foresaw in his early assessments of AI, the need for systems that go beyond computation and incorporate intuition, and interpretation has become more apparent today. AI-powered solutions are evolving in line with the speed, accuracy and individualized approaches demanded by modern medicine, and are also seen as a contemporary reflection of Arf's scientific thinking.

THE USE OF AI IN MEDICINE FROM AN ETHICAL PERSPECTIVE

The application of AI in healthcare raises important ethical questions. Ethical assessments should be context-specific, and algorithms should be developed in accordance with fundamental principles such as fairness, autonomy and non-discrimination. Systems should be developed for clinical decision-making that are transparent, fair and consistent with patients' values. For example, in Google's DermAssist application, the lack of data on people with dark skin color has led to lower diagnostic performance in these groups [30]. The question of what values underlie the decisions recommended by AI has brought the problem of machine paternalism to the fore. The fact that AI systems operate according to the values of their developers rather than those of individual patients can weaken patient-centered approaches to medical decision-making. As a solution to this situation, McDougall proposes the development of AI systems with a flexible value orientation [31], while Savulescu et al. recommend that clinicians guide these technologies to align with patients' values. This would enable a balance between AI decisions and ethical principles (especially autonomy, non-maleficence, beneficence and justice) [30]. systematic review by Tang, Li and Fantus examined 36 empirical studies published over the past decade to capture emerging trends and gaps related to medical AI ethics. These studies empirically examined the knowledge and

attitudes of healthcare professionals and patients towards AI, the challenges in ethical decision-making processes, and the potential of algorithms to create bias-based discrimination. The results suggest that there is still a significant gap between ethical principles and practical applications, highlighting the need for ethicists to work more closely with clinicians and AI developers [32]. Morley et al. also show that ethical issues arise not only at the individual level, but also at the interpersonal, group, organizational and societal levels. It is noted that issues such as epistemic error, bias and uncertainty of responsibility can undermine the reliability of AI-enabled healthcare systems [33]. If the decision-making mechanisms of black-box AI systems are difficult to understand, serious risks to patient safety may arise. For this reason, explainable AI models are becoming increasingly important in the healthcare sector. Explainability is not only a technical requirement, but also an indispensable element with regard to the social acceptance and ethical sustainability of clinical processes [23]. Arf's principles of ethics, internal consistency and transparency in science can also serve as guidelines in this area. The development of AI within ethical boundaries is crucial for both patient safety and societal trust, as it must not only deliver accurate results, but also ensure that these results are understandable, verifiable and socially acceptable. In this context, ethical principles need to be considered not only at a theoretical level, but also concretely at every stage, from the design of the algorithm to the patient's bedside [30, 32, 33].

CONCLUSION

In conclusion, the interface between biochemistry and AI promises not only to enable in-depth medical research but also to fundamentally transform clinical applications and industrial processes. This multidisciplinary integration will pave the way for innovation both in academia and in practical healthcare services. It will help make many processes - from diagnosis to treatment, from data analysis to clinical decision support systems - faster, more reliable, and more personalized. This will have a positive impact not only on the future of medicine but also on public health development at large. For these developments to be meaningful and sustainable, we must draw inspiration from the philosophical framework established by the scientific legacy of Ord. Prof. Dr. Cahit Arf. Arf evaluated AI not only as a technical tool but also in consideration of cognitive functions such as aesthetics, uncertainty, and intuition. While AI today offers powerful analytical capabilities in data-intensive fields like medical biochemistry, it has not yet succeeded in fully replicating the intuitive depth and contextual interpretation of the human mind. The development of future AI systems that not only process data but also interpret it, act ethically, and comprehensively support clinical decision-making processes would realize the intellectual vision proposed by Arf within

the contemporary scientific paradigm.

Additional Information

Conflict of interest: There is no conflict of interest among the authors.

Author contribution: The authors guarantee that they have made the necessary contribution to be an author in the article according to international criteria.

Ethical status: The authors state that they have complied with the necessary ethical rules in the article.

Financial Support: The authors have not used financial support.

REFERENCES

- Collins C, Dennehy D, Conboy K, Mikalef P. Artificial intelligence in information systems research: A systematic literature review and research agenda. *International Journal of Information Management*. 2021;60:102383.
- Bajwa J, Munir U, Nori A, Williams B. Artificial intelligence in healthcare: transforming the practice of medicine. *Future Healthc J*. 2021;8(2):e188-e94.
- TÜBİTAK. Ord. Prof. Dr. Cahit Arf Ankara: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu; 2008 [Available from: <https://tubitak.gov.tr/sites/default/files/2024-04/CahitArf.pdf>].
- Terzioğlu T, Yılmaz A. Anlamak tutkunu bir matematikçi: Cahit Arf. Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi; 2005.
- Turing AM. I.—Computing Machinery and Intelligence. *Mind*. 1950;LIX(236):433-60.
- Penrose R, Gardner M. The Emperor's New Mind: Concerning Computers, Minds, and The Laws of Physics: Oxford University Press; 1989 12 Nov 2020.
- Penrose R. *Shadows of the Mind: A Search for the Missing Science of Consciousness*: Oxford University Press; 1996 31 Oct 2023.
- Arf C. Makine düşünebilir mi ve nasıl düşünebilir. Atatürk Üniversitesi-Üniversite Çalışmalarını Muhite Yayma ve Halk Eğitimi Yayınları Konferanslar Serisi. 1959;1:91-103.
- Nwankwo EI, Emeihe EV, Ajegbile MD, Olaboye JA, Maha CC. AI in personalized medicine: Enhancing drug efficacy and reducing adverse effects. *Int J Biol Pharm Res Updates*. 2024;4(8):806-33.
- Okolo C, Olorunsogo T, Babawarun O. A comprehensive review of AI applications in personalized medicine. *International Journal of Science and Research Archive*. 2024;11(1):2544-9.
- Wu DH, Pen O, Wang Y, Stern R, Bourland JD, Mahesh M. Embracing Real AI: A call to action for medical physicists in healthcare. *J Appl Clin Med Phys*. 2024;25(9):e14456.
- McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020;577(7788):89-94.
- Jian Y, Pasquier M, Sagahyroon A, Aloul F. A Machine Learning Approach to Predicting Diabetes Complications. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(12).
- Yuan X, Chen J, Zhang K, Wu Y, Yang T. A stable AI-based binary and multiple class heart disease prediction model for IoMT. *IEEE Transactions on Industrial Informatics*. 2021;18(3):2032-40.
- Murugan S, Venkatesan C, Sumithra MG, Gao XZ, Elakkiya B, Akila M, Manoharan S. DEMNET: A Deep Learning Model for Early Diagnosis of Alzheimer Diseases and Dementia From MR Images. *IEEE Access*. 2021;9:90319-29.
- Stasevych M, Zvarych V. Innovative Robotic Technologies and Artificial Intelligence in Pharmacy and Medicine: Paving the Way for the Future of Health Care—A Review. *Big Data and Cognitive Computing [Internet]*. 2023; 7(3).
- Holzinger A, Langs G, Denk H, Zatloukal K, Müller H. Causability and explainability of artificial intelligence in medicine. *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery*. 2019;9(4):e1312.
- Obafemi-Ajayi T, Perkins A, Nanduri B, Wunsch II DC, Foster JA, Peckham J. No-boundary thinking: a viable solution to ethical data-driven AI in precision medicine. *AI and Ethics*. 2022;2(4):635-43.
- Kaur S, Singla J, Nkenyereye L, Jha S, Prashar D, Joshi GP, et al. Medical diagnostic systems using artificial intelligence (ai) algorithms: Principles and perspectives. *IEEE Access*. 2020;8:228049-69.
- Poddar A, Rao SR. Evolving intellectual property landscape for AI-driven innovations in the biomedical sector: opportunities in stable IP regime for shared success. *Front Artif Intell*. 2024;7:1372161.
- Parums DV. Editorial: Artificial Intelligence (AI) in Clinical Medicine and the 2020 CONSORT-AI Study Guidelines. *Med Sci Monit*. 2021;27:e933675.
- Johnson KB, Wei WQ, Weeraratne D, Frisse ME, Misulis K, Rhee K, et al. Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. *Clin Transl Sci*. 2021;14(1):86-93.
- Savas HB BM. Areas of Use of Artificial Intelligence in Medical Biochemistry and Laboratory. *Türk J Health S*. 2025;6(1):1-7.
- Jada MS, Stephen H, Usman MM, Wurochekke AU. Application of Artificial Intelligence in Biochemistry Research: A Review. *Journal of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology*. 2023;11(2):1-10.
- You Y, Lai X, Pan Y, Zheng H, Vera J, Liu S, et al. Artificial intelligence in cancer target identification and drug discovery. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):156.
- Askar H, Elgeldawi E, Aboul Ella H, Elshaier YAMM, Gomaa MM, Hassanien AE. Deep learning in drug discovery: an integrative review and future challenges. *Artificial Intelligence Review*. 2023;56(7):5975-6037.
- Puniya BL, Verma M, Damiani C, Bakr S, Dräger A. Perspectives on computational modeling of biological systems and the significance of the SysMod community. *Bioinform Adv*. 2024;4(1):vbac090.
- Baumgartner C, Brislinger D. Transforming precision medicine: The potential of the clinical artificial intelligent single-cell framework. *Clin Transl Med*. 2025;15(1):e70096.
- Boniolo F, Dorigatti E, Ohnmacht AJ, Saur D, Schubert B, Menden MP. Artificial intelligence in early drug discovery enabling precision medicine. *Expert Opin Drug Discov*. 2021;16(9):991-1007.
- Savulescu J, Giubilini A, Vandersluis R, Mishra A. Ethics of artificial intelligence in medicine. *Singapore Med J*. 2024;65(3):150-8.
- McDougall RJ. Computer knows best? The need for value-flexibility in medical AI. *J Med Ethics*. 2019;45(3):156-60.
- Tang L, Li J, Fantus S. Medical artificial intelligence ethics: A systematic review of empirical studies. *Digit Health*. 2023;9:20552076231186064.
- Morley J, Machado CCV, Burr C, Cowls J, Joshi I, Taddeo M, Floridi L. The ethics of AI in health care: A mapping review. *Social Science & Medicine*. 2020;260:113172.

Size- and dose-dependent effects of silver nanoparticles on the liver in Wistar rats

Gümüş nanopartiküllerin Wistar sıçanlarında karaciğer üzerindeki boyut ve doza bağlı etkileri

Mehmet Enes Sozen^{1*}, Sabiha Serpil Kalkan², Mehmet Akoz³, Halime Tuba Canbaz⁴, Gökhan Cüce⁵.

1.Alanya Alaaddin Keykubat University, School of Medicine, Department of Histology, Antalya-TURKEY. Orcid id: 0000-0002-5007-6631 E-mail: enes.sozen@alanya.edu.tr

2.Necmettin Erbakan University, School of Medicine, Department of Histology, Konya-TURKEY. Orcid id: 0000-0003-0076-9154 E-mail: skalkan@konya.edu.tr

3.Necmettin Erbakan University, School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Konya-TURKEY. Orcid id: 0000-0003-2748-5493 E-mail: mehmetakoz2003@yahoo.com

4.University of Health Sciences, Hamidiye School of Medicine, Department of Histology, Istanbul-TURKEY. Orcid id: 0000-0003-4671-1249 E-mail: kayaht@gmail.com

5.Necmettin Erbakan University, School of Medicine, Department of Histology, Konya-TURKEY. Orcid id: 0000-0003-1781-5292 E-mail: gokhancuce@gmail.com

*Corresponder author: Asst.Prof. Mehmet Enes Sozen, Alanya Alaaddin Keykubat University, School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Antalya/Turkey e-mail:enes.sozen@alanya.edu.tr

Note: The preliminary data of this research were presented in summary at the 14th National Histology and Embryology Congress

Abstract

Objective: Silver nanoparticles (AgNPs) are among the most widely used nanoparticles across various applications, including air purifiers, personal care, food packaging, food additives, medical imaging, and drug delivery. These extensive uses cause concerns about the toxicity of AgNPs. It's aimed to determine the size and dose-dependent toxicity of AgNPs following repeated oral exposure to oxidative stress, liver histopathology, and apoptosis.

Methods: 35 Wistar albino rats were divided into 5 groups. 20 and 80-100 nm AgNPs are given with 50 and 300 mg/kg doses by gavage for 10 days. Liver sections were examined for dilatation, congestion, necrosis, pleomorphism, and leukocyte infiltration. TUNEL staining was performed to determine apoptosis. Kupffer cells were determined with CD68 immunohistochemistry. Total oxidant and antioxidant status (TOS and TAS) were measured, and the oxidative stress index (OSI) was calculated.

Results: The OSI was increased with the higher dose and smaller size. The histopathology score and apoptotic index were increased with the higher dose and smaller size.

Conclusion: According to the results, AgNPs increase oxidative stress, toxicity, and inflammation, and subsequently induce apoptosis in the liver at smaller sizes and higher doses.

Keywords: Silver nanoparticle; toxicity; oxidative stress; histopathology; TUNEL

Özet

Amaç: Gümüş nanopartiküller (AgNP'ler), hava temizleyiciler, kişisel bakım ürünleri, gıda ambalajları, gıda katkı maddeleri, tıbbi görüntüleme ve ilaç dağılımı dahil olmak üzere çeşitli uygulamalarda en yaygın kullanılan nanopartiküller arasındadır. Bu geniş kullanım alanları, AgNP'lerin toksisitesi konusunda endişelere yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tekrarlanan oral maruziyet sonrasında AgNP'lerin oksidatif stres, karaciğer histopatolojisi ve apoptozise bağlı toksisitesini boyut ve doza bağlı olarak belirlemektir.

Yöntemler: 35 adet Wistar albino sıçan 5 gruba ayrıldı. 20 ve 80-100 nm AgNP'ler 10 gün boyunca gavaj yoluyla sırasıyla 50 ve 300 mg/kg dozlarında verildi. Karaciğer kesitleri dilatasyon, konjesyon, nekroz, pleomorfizm ve lökosit infiltrasyonu açısından incelendi. Apoptosisi belirlemek için TUNEL boyama yöntemi uygulandı. Kupffer hücreleri CD68 immünohistokimyası ile belirlendi. Toplam oksidan ve antioksidan durumu (TOS ve TAS) ölçüldü ve oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplandı.

Bulgular: OSI, daha yüksek doz ve daha küçük boyutla birlikte arttı. Histopatolojik skor ve apoptotik indeks de daha yüksek doz ve daha küçük boyutla birlikte arttı.

Sonuç: Elde edilen sonuçlara göre, AgNPs daha küçük boyutlarda ve daha yüksek dozlarda oksidatif stresi, toksisiteyi ve inflamasyonu artırır ve sonuçta karaciğerde apoptozu tetiklediği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Gümüş nanopartikül; toksisite; oksidatif stres; histopatoloji; TUNEL

Received: 01/09/2023

Accepted: 27/12/2023

Published Online: 30/12/2025

Cite this article: Sozen ME, Kalkan SS, Akoz M, Canbaz HT, Cuce G. Size- and dose-dependent effects of silver nanoparticles on the liver in Wistar rats. Turk J Health S. 2025, 6:6: XX-XX. <https://dx.doi.org/10.29228/tjhealthsport.72237>



INTRODUCTION

Nanomaterials exhibit properties distinct from those of their bulk counterparts, making them increasingly used in daily applications. As the size of the nanoparticle decreases, the number of nanoparticles per mass increases. The increase in the surface area also increases the number of atoms on the particle's surface, resulting in extremely different behavior compared to larger particles containing the same material. The remarkably different behavior of nanoparticles raises the suspicion that these nanomaterials may cause adverse health effects when they come into contact with living organisms because the changes in size also result in increased biological reactivity [1].

Among nanoparticles, silver nanoparticles (AgNPs) are one of the most used ones due to their antimicrobial properties. AgNPs are used in various areas, including personal care, sunscreen, food packaging and storage, food additives, cosmetics, and medical applications, such as medical imaging, diagnosis, treatments for burns and wounds, bacterial infections, and drug delivery [2]. Due to this intensive use, concerns have arisen about its potential effects on the environment and human health. Some studies have reported harmful effects of AgNPs [3], whereas others have reported beneficial effects [4].

Once nanoparticles enter the body, they interact with the biological environment and are surrounded by the protein corona [5]. In determining the composition of the protein corona, not only the particulate matter and its size are important, but also the exposure time and the relative ratio of physiological fluid in the nanoparticle distribution [6]. The gastrointestinal tract is one of the most common entry points for nanoparticles into the body. Nanoparticles ingested through the gastrointestinal tract encounter numerous environmental variables, such as pH, the composition of gastrointestinal fluids, microflora, and the content of ingested nutrients, which may affect nanoparticle properties and protein corona [7]. After oral administration, AgNPs accumulate outside the gastrointestinal tract, primarily in the liver and spleen, followed by the testes, kidneys, brain, and lungs [8].

Kupffer cells are the tissue macrophages that play a crucial role in liver immunity and inflammation. Kupffer cells are located on the wall of sinusoids. Kupffer cells also function as the first line of defense against particles entering the portal circulation from the gastrointestinal tract. They play central roles in the pathogenesis of acute and chronic liver injury [9]. CD68 is a marker for macrophages in the liver [10].

Apoptosis is a genetically regulated process of programmed cell death in various circumstances, including development, immune system function, and chemical-induced cell death [11]. It was reported that AgNPs exposure caused apoptosis

[12].

Oxidative stress occurs continuously in the body under physiological conditions. If oxidative stress is not balanced with an antioxidant system, macromolecules, cells, tissues, and organs will be damaged [13]. It has been reported that hepatotoxicity caused by AgNPs is due to oxidative stress [12].

Many size- and dose-dependent toxicity studies of AgNPs have been conducted. However, its *in vivo* toxicity studies after repeated oral exposure are limited. In this study, the size- and dose-dependent toxicity of AgNPs was evaluated with respect to oxidative stress, apoptosis, and liver histopathology in the Wistar rat model.

MATERIALS AND METHODS

All animal experiments were carried out with the approval of the Necmettin Erbakan University Centre for Experimental and Applied Medical Sciences Research Animals Ethics Board (Decision:2016-005, February 26, 2016).

2.1. Animals and experimental design

35 4-month-old, 250-300 g adult female Wistar albino rats were divided into 5 groups of 7 and subjected to their respective treatments for 10 days via gavage; Group 1 (control) tap water, Group 2 20 nm 50 mg/kg AgNPs, Group 3 20 nm 300 mg/kg AgNPs, Group 4 80-100 nm 50 mg/kg AgNPs, Group 5 80-100 nm 300 mg/kg AgNPs. The body weights of the rats were recorded at the beginning and the end of the study. Twenty-four hours after the last gavage, all animals were anesthetized with *i.p.* injection of ketamine hydrochloride and xylazine, and blood samples were collected. After scarification, the abdomen was macroscopically examined, and liver tissue was excised.

2.2. Estimation of oxidative stress parameters

TAS levels were measured using a standard method, and results are given as mmol Trolox equivalent/L. TOS levels were measured using a standard method, and the results were given as units of micromolar hydrogen peroxide equivalent per liter ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L) [14].

The TOS to TAS ratio was used as the oxidative stress index (OSI). OSI (arbitrary unit) obtained for calculation:

$\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox equivalent/L})$.

2.3. Histopathological evaluation of liver

Liver tissues from all groups were fixed in 10% buffered neutral formalin. After routine processing, the livers were embedded in paraffin. Sections were cut at 4 μm and stained with Hematoxylin and Eosin (H&E) and examined under a Nikon H5505 light microscope, and photomicrographs were taken using a DS-FI2 analysis system. The sections were examined for dilatation, congestion, necrosis, pleomorphism, and

leukocyte infiltration. Based on the degree of histopathology, the sections were scored for each criterion as absent (0), mild (1), moderate (2), or severe (3). The maximum possible score was 15 [15].

2.4. Determination of CD 68 in the liver

After deparaffinization, antigen retrieval was performed, and 3% hydrogen peroxide (H₂O₂) was used to block endogenous peroxidase activity. Sections were incubated in SuperBlock (ScyTek Laboratories, Logan, UT) to block nonspecific antigen binding. The sections were incubated with the CD68 primary antibody (Thermo Scientific, #MS-397-P0), and with a secondary antibody. Streptavidin-peroxidase was added to detect the antigen-antibody complex. AEC chromogen was added, and the specimen was counterstained with Mayer's hematoxylin. Then, sections were evaluated under a light microscope.

2.5. TUNEL Assay

Apoptotic hepatocytes were determined by terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) assay according to the manufacturers' instructions (ApopTag Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit, S7101, Milipore). TUNEL-positive hepatocytes and total hepatocytes were counted. The apoptotic index (AI) was determined by dividing the number of positive-stained nuclei by the total number of nuclei in the field.

2.6. Statistical analysis

Raw values from all analyses were presented as the mean $\pm$ standard error for each group. Body weights were compared using the Paired Sample t-test. Biochemical parameters (TAS, TOS, and OSI) were compared using one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's HSD post hoc test. Histopathological and TUNEL data were compared using one-way analysis of variance (ANOVA), and paired groups were evaluated by an Independent t-test. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

No deaths occurred during this study.

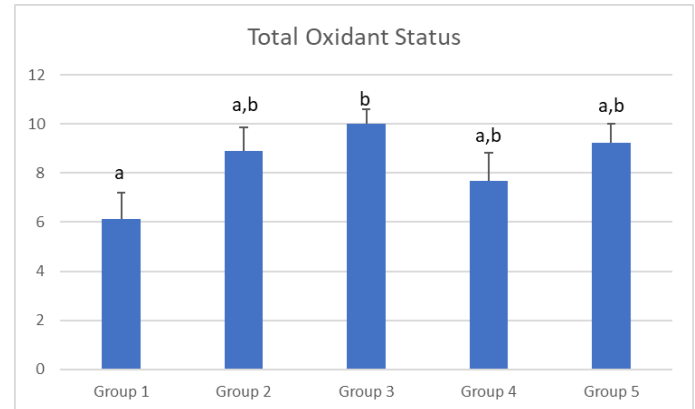
3.1. Body weights

No significant difference in body weights of rats was observed between the beginning (Group 1: 236,85 $\pm$ 7,17; Group 2: 218,14 $\pm$ 7,12; Group 3: 247,14 $\pm$ 7,3; Group 4: 255,28 $\pm$ 11,67; Group 5: 246,42 $\pm$ 8,36) and end (Group 1: 237,35 $\pm$ 9,25; Group 2: 214,78 $\pm$ 5,04; Group 3: 246,85 $\pm$ 8,52; Group 4: 212 $\pm$ 33,14; Group 5: 243,28 $\pm$ 8,48) of the experiment.

3.2. Serum oxidative stress parameters

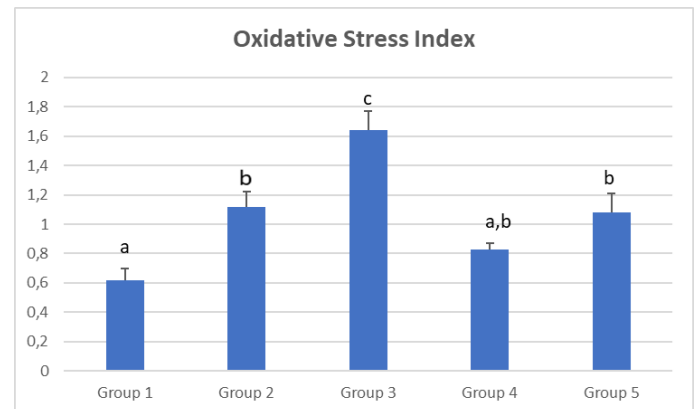
Serum oxidative stress markers, including TOS (Fig. 1) and TAS, were analyzed, and OSI (Fig. 2) was calculated. All data

are given in Table I.



Total oxidant status. Different letters indicate statistical significance ($p < 0.05$).

Figure 2.



Oxidative stress index. Different letters indicate statistical significance ($p < 0.05$).

Table 1. TAS, TOS, and OSI levels, histopathology score, and apoptotic index

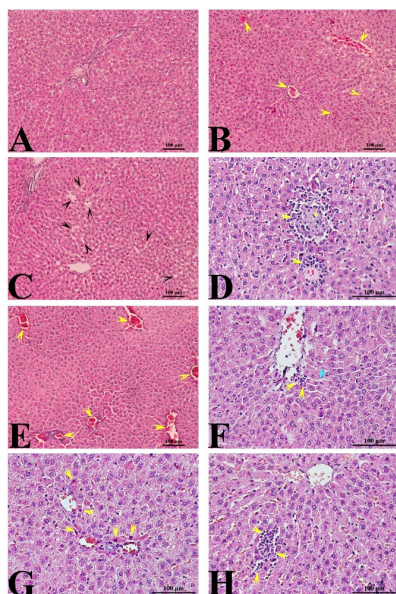
Groups	TOS	TAS	OSI	Histopathology Score	Apoptotic Index
Group 1	6.1 $\pm$ 1.1 ^a	10 $\pm$ 1	0.6 $\pm$ 0.1 ^a	0.4 $\pm$ 0.2 ^a	4.3 $\pm$ 0.3 ^a
Group 2	8.9 $\pm$ 1.1 ^{a,b}	8.2 $\pm$ 0.8	1.1 $\pm$ 0.1 ^b	4.7 $\pm$ 0.3 ^b	11.8 $\pm$ 0.4 ^{b,d}
Group 3	10 $\pm$ 0.6 ^b	6.5 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.1 ^c	10.8 $\pm$ 0.8 ^c	20.8 $\pm$ 1.1 ^c
Group 4	7.7 $\pm$ 1.1 ^{a,b}	9.1 $\pm$ 0.9	0.8 $\pm$ 0 ^{a,b}	2.7 $\pm$ 0.3 ^d	9.4 $\pm$ 0.6 ^b
Group 5	9.2 $\pm$ 0.8 ^{a,b}	9.4 $\pm$ 1.4	1.1 $\pm$ 0.1 ^b	8.0 $\pm$ 0.4 ^e	14.4 $\pm$ 0.5 ^d

TAS, TOS, OSI, histopathology score, and TUNEL data are presented as mean $\pm$ SEM, with One-Way ANOVA and post hoc Tukey HSD. Group 1 control, Group 2 20 nm 50 mg/kg AgNPs, Group 3 20 nm 300 mg/kg AgNPs, Group 4 80-100 nm 50 mg/kg AgNPs, Group 5 80-100 nm 300 mg/kg AgNPs. Different letters indicate statistical significance ($p < 0.05$).

3.3. Histopathological evaluation of liver

The control group showed typical histological structures with polygonal hepatocytes extending radially from the central vein and sinusoids between the hepatic cords and hepatocytes with normal histological appearance. The histopathology score of dilatation, congestion, necrosis, pleomorphism, and leukocyte infiltration (Fig. 3) is evaluated. The histopathology score is highest in Group 3; all the groups are significantly higher than the control group (Table I).

Figure 3.

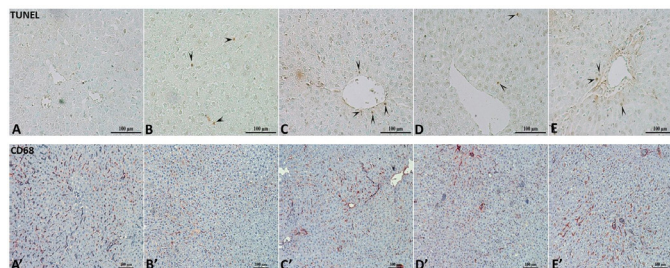


H&E stained liver sections. A. Group 1, Control B. Group 2, 20 nm 50 mg/kg AgNPs yellow arrowhead congestion. C. Group 3, 20 nm 300 mg/kg AgNPs black arrowhead dilatation of sinusoids. D. Group 3, 20 nm 300 mg/kg AgNPs, yellow arrowhead lymphocyte infiltration, yellow asterisk necrosis. E. Group 4, 80-100 nm 50 mg/kg AgNPs yellow arrowhead congestion. F. Group 4, 80-100 nm 50 mg/kg AgNPs yellow arrowhead lymphocyte infiltration, blue arrowhead dilatation of sinusoids. G. Group 5, 80-100 nm 300 mg/kg AgNPs yellow arrowhead pleomorphism. H. Group 5, 80-100 nm 300 mg/kg AgNPs yellow arrowhead lymphocyte infiltration

3.4. Determination of CD 68 in the liver

Observations indicated increased immune reactivity in Groups 3 and 5 compared with the other groups. No significant differences were observed among the other groups in immune reactivity (Fig. 4).

Figure 4.



TUNEL stained liver sections. A. Group 1, control. B. Group 2, 20 nm 50 mg/kg AgNPs. C. Group 3, 20 nm 300 mg/kg AgNPs. D. Group 4, 80-100 nm 50 mg/kg AgNPs. E. Group 5, 80-100 nm 300 mg/kg AgNPs. Black arrowhead apoptotic cells. CD68 stained liver sections. A'. Group 1, control. B'. Group 2, 20 nm 50 mg/kg AgNPs. C'. Group 3, 20 nm 300 mg/kg AgNPs. D'. Group 4, 80-100 nm 50 mg/kg AgNPs. E'. Group 5, 80-100 nm 300 mg/kg AgNPs.

3.5. TUNEL Assay

AI was used to determine the presence or absence of cell death in each tissue specimen (Fig. 4). AI was significantly lower in the control group compared to all the other groups and significantly higher in Group 3 compared to all the other groups. AI was higher in Group 5 compared to Group 4 (Table 1).

DISCUSSION

Because of their unique physicochemical properties and wide-ranging applications across various fields, AgNPs have attracted considerable interest [1]. However, concerns have been raised about their potential adverse effects on human health due to their extensive usage. This study focuses on the size and dose-dependent effects of AgNPs on liver tissue in Wistar rats. The liver histopathological score of dilatation, congestion, necrosis, pleomorphism, and leukocyte infiltration is increased with the higher dose and smaller size. The OSI values are valuable in showing oxidative damage and the risk of oxidative damage-related diseases. OSI values are increased with the higher dose and smaller size. The AI that indicates apoptosis was increased with higher doses and smaller sizes. Kupffer cells are the liver's tissue macrophages, and their number increases at high doses.

The primary route of exposure to AgNPs is oral due to the usage of AgNPs as food packaging and storage, food additives, drinking water purification, addition to beef, eating exposed fish, and medical applications [2]. After oral administration, the liver is one of the most affected organs by AgNPs [8]. Therefore, the effects of AgNPs on the liver after oral exposure were examined in this study.

Body weight is frequently used as a sensitive marker of chemical toxicity. It was reported that after 14 days of AgNP exposure, there was no significant change in body weight for

different doses. However, after 12 weeks of AgNP treatment, body weight decreased significantly at the high dose [16]. Another study reported that exposure to AgNPs did not alter rat body weight after 14 days [17]. Another study found normal weight gain with age after AgNPs exposure at 0.25, 0.50, and 1 mg/kg doses for 7 days [18]. These findings are likely due to the low doses and short exposure time. In the present study, no change in body weight was observed in the rats, consistent with the literature.

Oxidative stress constantly occurs in living organisms during aerobic respiration and other metabolic reactions. If the antioxidant system fails to balance oxidative stress, it leads to oxidative damage. Many structures take part in the antioxidant system and neutralize oxidative damage products. Measurement of various metabolic products, such as malondialdehyde (MDA), can be used as indicators of oxidative damage. Antioxidant enzyme activities can be used as indicators of antioxidant activity. However, many components are both indicators of oxidative stress and show antioxidant levels. For this reason, alternative methods have been developed to measure the oxidant-antioxidant systems in general. Measurements of total oxidant and antioxidant status provide a general assessment of the oxidant-antioxidant balance. These parameters should not be evaluated unilaterally, as the situation is expected to be balanced by increasing antioxidant activity in response to increased oxidative stress. Parameters showing oxidative stress and antioxidant levels should be examined together [13,14]. AgNPs reduced glutathione (GSH) levels and increased MDA levels, confirming that AgNPs caused the generation of oxidative stress [3]. Another study showed that oxidative stress is the primary mechanism for AgNP-mediated toxicity in the liver [19]. However, a previous study showed that serum oxidative stress parameters were not changed significantly in the AgNPs-treated rats at 5 and 10 mg/kg doses [20]. This finding contradicts those of other studies due to the low dose used in the experiment. Taken together, these findings, consistent with ours, indicate that oxidative stress directly contributes to the toxicity of AgNPs, with toxicity being higher in the smaller group and at higher doses.

AgNPs exposure causes different lesions in different organs [21]. Mononuclear cell infiltration, congestion [16], necrosis, sinusoidal dilatation [3], swelling, steatosis [22], atrophied hepatocytes [23], hydropic degeneration of hepatocytes [18], and hepatocyte vacuolation [24] were observed in the liver with AgNP treatment. In contrast, a previous study found that AgNPs are non-toxic to the liver; however, this result may be due to the short application period of 7 days [25]. Our findings are consistent with other studies indicating that AgNPs cause histopathological changes, such as dilatation, congestion, necrosis, pleomorphism, and leukocyte infiltration in the liver, and that these changes increase with higher doses and smaller

particle sizes

Kupffer cells are tissue macrophages with prominent endocytic and phagocytic capacities [9]. The number of Kupffer cells are increased by AgNPs exposure [24,26]. CD68 is a macrophage marker in rat liver that plays a pivotal role in chronic liver injury [10]. A previous study showed that AgNPs increased the number of CD68-positive cells and induced hypertrophy in these cells. These findings indicated that Kupffer cells are the coordinators of the hepatic response to AgNPs [27]. Consistent with previous studies, we also found that high-dose AgNP exposure increased Kupffer cell numbers in liver tissue.

Apoptosis has two major pathways regulated by caspase 8 and caspase 9. Caspase 8 is activated by extrinsic activation, and caspase 9 is triggered by reactive oxygen species accumulation that leads to loss of mitochondrial membrane potential and release of cytochrome C and causes activation of executioner caspases [11]. Previous studies have shown that AgNPs increased caspase 8 and 9, activated cleaved caspase 3, and induced apoptosis [20,28]. It was also reported that AgNPs downregulated Bcl-2 expression, an anti-apoptotic protein, in the liver [23]. Apoptosis induced by AgNPs was dose-dependent [29]; even low doses induced apoptosis via oxidative stress [18]. However, AgNPs not only induce apoptosis via ROS production but also directly affect DNA [2]. In the present study, apoptosis determined by the TUNEL assay was increased with the higher dose and smaller size.

CONCLUSION

According to the results, higher doses and smaller sizes of AgNPs increase oxidative stress, toxicity, and inflammation, and subsequently induce apoptosis in the liver. Indeed, our data indicate that nanoparticle size may be the most critical factor influencing AgNP toxicity, and the possible mechanism is that smaller AgNPs have more active atoms than larger ones.

Acknowledgement

The Scientific Research Projects Coordination Office of Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey (project: 161418004) provided funding for this research.

All animal experiments were carried out with the approval of the Necmettin Erbakan University Centre for Experimental and Applied Medical Sciences Research Animals Ethics Board (Decision:2016-005, February 26, 2016).

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. [1] K. Klien, J. Godnić-Cvar, Genotoxicity of metal nanoparticles: focus on in vivo studies, *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* 63 (2012) 133-145. 10.2478/10004-1254-63-2012-2213.
2. [2] L. Xu, Y.Y. Wang, J. Huang, C.Y. Chen, Z.X. Wang, H. Xie, Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety, *Theranostics* 10 (2020) 8996-9031. 10.7150/thno.45413.
3. [3] E.M. Abd El-Maksoud, M.A. Lebda, A.E. Hashem, N.M. Taha, M.A. Kamel, Ginkgo biloba mitigates silver nanoparticles-induced hepatotoxicity in Wistar rats via improvement of mitochondrial biogenesis and antioxidant status, *Environ Sci Pollut Res Int* 26 (2019) 25844-25854. 10.1007/s11356-019-05835-2.
4. [4] H. Zhang, J.A. Jacob, Z. Jiang, S. Xu, K. Sun, Z. Zhong, N. Varadharaju, A. Shanmugam, Hepatoprotective effect of silver nanoparticles synthesized using aqueous leaf extract of *Rhizophora apiculata*, *Int J Nanomedicine* 14 (2019) 3517-3524. 10.2147/IJN.S198895.
5. [5] C. Corbo, R. Molinaro, A. Parodi, N.E. Toledano Furman, F. Salvatore, E. Tasciotti, The impact of nanoparticle protein corona on cytotoxicity, immunotoxicity and target drug delivery, *Nanomedicine (London, England)* 11 (2016) 81-100. 10.2217/nnm.15.188.
6. [6] D. Westmeier, R.H. Stauber, D. Docter, The concept of bio-corona in modulating the toxicity of engineered nanomaterials (ENM), *Toxicology and applied pharmacology* 299 (2016) 53-57. 10.1016/j.taap.2015.11.008.
7. [7] D.W. Hobson, S.M. Roberts, A.A. Shvedova, D.B. Warheit, G.K. Hinkley, R.C. Guy, Applied Nanotoxicology, *International journal of toxicology* 35 (2016) 5-16. 10.1177/1091581816628484.
8. [8] M. van der Zande, R.J. Vandebriel, E. Van Doren, E. Kramer, Z. Herrera Rivera, C.S. Serrano-Rojero, E.R. Gremmer, J. Mast, R.J. Peters, P.C. Hollman, P.J. Hendriksen, H.J. Marvin, A.A. Peijnenburg, H. Bouwmeester, Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure, *ACS nano* 6 (2012) 7427-7442. 10.1021/nn302649p.
9. [9] L.J. Dixon, M. Barnes, H. Tang, M.T. Pritchard, L.E. Nagy, Kupffer cells in the liver, *Comprehensive Physiology* 3 (2013) 785-797. 10.1002/cphy.c120026.
10. [10] L. Yang, L. Yang, C. Dong, L. Li, The class D scavenger receptor CD68 contributes to mouse chronic liver injury, *Immunologic research* 66 (2018) 414-424. 10.1007/s12026-018-9002-y.
11. [11] S. Elmore, Apoptosis: a review of programmed cell death, *Toxicologic pathology* 35 (2007) 495-516. 10.1080/01926230701320337.
12. [12] E.I. Hassanen, A.A. Khalaf, A.F. Tohamy, E.R. Mohammed, K.Y. Farroh, Toxicopathological and immunological studies on different concentrations of chitosan-coated silver nanoparticles in rats, *Int J Nanomedicine* 14 (2019) 4723-4739. 10.2147/IJN.S207644.
13. [13] H.J. Forman, H. Zhang, Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy, *Nature reviews. Drug discovery* 20 (2021) 689-709. 10.1038/s41573-021-00233-1.
14. [14] O. Erel, A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status, *Clin Biochem* 38 (2005) 1103-1111. 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008.
15. [15] G. Cuce, H.T. Canbaz, M.E. Sozen, F.H. Yerlikaya, S. Kalkan, Vitamin E and selenium treatment of monocrotaline induced hepatotoxicity in rats, *Biotech Histochem* 92 (2017) 59-67. 10.1080/10520295.2016.1267798.
16. [16] N. Dasgupta, S. Ranjan, C. Ramalingam, M. Gandhi, Silver nanoparticles engineered by thermal co-reduction approach induces liver damage in Wistar rats: acute and sub-chronic toxicity analysis, *3 Biotech* 9 (2019) 125. 10.1007/s13205-019-1651-6.
17. [17] J.W. Yun, S.H. Kim, J.R. You, W.H. Kim, J.J. Jang, S.K. Min, H.C. Kim, D.H. Chung, J. Jeong, B.C. Kang, J.H. Che, Comparative toxicity of silicon dioxide, silver and iron oxide nanoparticles after repeated oral administration to rats, *J Appl Toxicol* 35 (2015) 681-693. 10.1002/jat.3125.
18. [18] H. Moradi-Sardareh, H.R.G. Basir, Z.M. Hassan, M. Davoudi, F. Amidi, M. Paknejad, Toxicity of silver nanoparticles on different tissues of Balb/C mice, *Life Sci* 211 (2018) 81-90. 10.1016/j.lfs.2018.09.001.
19. [19] Y.J. Kim, M.M. Rahman, S.M. Lee, J.M. Kim, K. Park, J.H. Kang, Y.R. Seo, Assessment of in vivo genotoxicity of citrated-coated silver nanoparticles via transcriptomic analysis of rabbit liver tissue, *Int J Nanomedicine* 14 (2019) 393-405. 10.2147/IJN.S174515.
20. [20] J.R. Nakkala, R. Mata, K. Raja, V. Khub Chandra, S.R. Sadras, Green synthesized silver nanoparticles: Catalytic dye degradation, in vitro anticancer activity and in vivo toxicity in rats, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 91 (2018) 372-381. 10.1016/j.msec.2018.05.048.
21. [21] K. Khosravi-Katuli, A. Shabani, H. Paknejad, M.R. Imanpoor, Comparative toxicity of silver nanoparticle and ionic silver in juvenile common carp (*Cyprinus carpio*): Accumulation, physiology and histopathology, *J Hazard Mater* 359 (2018) 373-381. 10.1016/j.jhazmat.2018.07.064.
22. [22] J. Xie, W. Dong, R. Liu, Y. Wang, Y. Li, Research on the hepatotoxicity mechanism of citrate-modified silver nanoparticles based on metabolomics and proteomics, *Nanotoxicology* 12 (2018) 18-31. 10.1080/17435390.2017.1415389.
23. [23] T. Albrahim, M.A. Alonazi, Role of Beetroot (*Beta vulgaris*) Juice on Chronic Nanotoxicity of Silver Nanoparticle-Induced Hepatotoxicity in Male Rats, *Int J Nanomedicine* 15 (2020) 3471-3482. 10.2147/IJN.S248078.
24. [24] T. Ostaszewska, J. Siliwinski, M. Kamaszewski, P. Sysa, M. Chojnacki, Cytotoxicity of silver and copper nanoparticles on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes, *Environ Sci Pollut Res Int* 25 (2018) 908-915. 10.1007/s11356-017-0494-0.
25. [25] S.W. Odeyemi, J. De La Mare, A.L. Edkins, A.J. Afolayan, In vitro and in vivo toxicity assessment of biologically synthesized silver nanoparticles from *Elaeodendron croceum*, *J Complement Integr Med* 16 (2019). 10.1515/jcim-2018-0184.
26. [26] M.U. Hashmi, N. Khalid, T. Alam, R. Hanif, H.A. Janjua, Comparative safety analysis of bactericidal nano-colloids: Assessment of potential functional toxicity and radical scavenging action, *Colloids Surf B Biointerfaces* 184 (2019) 110508. 10.1016/j.colsurfb.2019.110508.
27. [27] M.C.P. Mendonca, L.B. Ferreira, C. Rizoli, A.G. Batista, M.R. Marostica Junior, E.D.N. da Silva, S. Cadore, N. Duran, M.A.D. Cruz-Hofling, M.B. de Jesus, N-Acetylcysteine reverses silver nanoparticle intoxication in rats, *Nanotoxicology* 13 (2019) 326-338. 10.1080/17435390.2018.1544302.
28. [28] J. Blanco, S. Tomas-Hernandez, T. Garcia, M. Mulero, M. Gomez, J.L. Domingo, D.J. Sanchez, Oral exposure to silver nanoparticles increases oxidative stress markers in the liver of male rats and deregulates the insulin signalling pathway and p53 and cleaved caspase 3 protein expression, *Food Chem Toxicol* 115 (2018) 398-404. 10.1016/j.fct.2018.03.039.
29. [29] X. Wang, T. Li, X. Su, J. Li, W. Li, J. Gan, T. Wu, L. Kong, T. Zhang, M. Tang, Y. Xue, Genotoxic effects of silver nanoparticles with/without coating in human liver HepG2 cells and in mice, *J Appl Toxicol* 39 (2019) 908-918. 10.1002/jat.3779.

Maksiller Posterior İmplantlarda Abutment Açısı ve Altyapı Malzemesinin Stres Dağılımı Üzerine Etkisi: Sonlu Elemanlar Analizi Çalışması

The Effect of Abutment Angle and Substructure Material on Stress Distribution in Maxillary Posterior Implants: A Finite Element Analysis Study

Mesut ALKAN¹, Mehmet Gökberkkaan DEMİREL², Reza MOHAMMADI³.

1 Necmettin Erbakan University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Konya, Turkey, Mail:mstalkan13@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1742-063X

2 Necmettin Erbakan University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Konya, Turkey, Mail:kaandemirel@erbakan.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6599-1074

3 Necmettin Erbakan University, Faculty of Dentistry, Konya, Turkey, Mail:reza.mohammadi@ogr.erbakan.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4506-8506

*Corresponder author: Mesut ALKAN, Yaka Mah., Bağlarbaşı Cad., No:4, Meram/Konya, mstalkan13@gmail.com, +905327328473, Necmettin Erbakan University, Faculty of Dentistry, Department of Prost-hodontics, Konya, Turkey.

Abstract

Background: Dental implants are frequently used in the treatment of missing teeth; It is good treatment option for missing teeth due to its advantages such as being performed without da-maging natural teeth. The aim of this study is to investigate the effect of abutment angle and material type on stress distribution on implant, protective parts of implant, surrounding bone and bone used as graft in restorations rehabilitated with abutment types.

Materials and Methods: For this study, mucosa, trabecular and cortical bone parts were de-signed using the Solidworks program to simulate an toothless maxillary jaw bone. Two implants were positioned in areas 24 and 26. Perforated areas were simulated with graft material. Dental implants, cemented implant abutments, crown substructures (metal, zirconia), abutment screws, bone tissues and graft material were simulated in each model. The obtained data were extracted as Standard Tessellation Language (STL) files and transferred to the Exocad program to design prosthetic restorations and personal abutments. STL files were transferred to Geomagic Design X program and implants, abutments and restorations were combined on the digital model. The final version of the obtained models was saved as STP file and transferred to the ABAQUS program for finite element analysis. Then, 30-degree oblique load of 150N, from palatal to buccal, was applied to the occlusal table for 1000 cycles. Stress distribution values were re-corded in Von Mises (VMS) and fatigue performances were measured by the Seegers method.

Results: As a result of the findings, increasing the abutment angle caused an increase in the stress on the dental implant body, trabecular bone, graft bone, abutment and abutment screw. When the maximum main stresses are compared, the highest stress appeared in the 25° angled abutment and zirconium substructure material.

Conclusion: Thanks to the fact that the implants made with graft application in the maxillary posterior region are made at steeper angle and can be restored without using angled abutment whenever possible, or by using an abutment with smaller angle if possible, the implant; It reduces the stress on implant parts and support tissues. In addition, metal infrastructure is better option in terms of its higher elastic modulus and less stress transmission

Keywords: Implant-supported Restorations, Maxillary Sinus Graft, Cemented Abutments, Finite Element Analysis

Özet

Amaç: Diş eksikliği tedavisinde sıklıkla kullanılan dental implantlar; doğal dişlere zarar ver-medeyen yapılması, hareketli bölümlü protez ile rehabilite edilebilecek hastalara sabit protetik restorasyon yapımına imkan sağlaması gibi avantajları nedeniyle diş eksiklikleri için iyi bir tedavi seçeneğidir. Bu çalışmanın amacı simante abutment çeşitleriyle rehabilite edilen restorasyon-larda, abutment açısının ve materyal cinsinin; implant, implantın protetik parçaları, çevresindeki kemik ve greft olarak kullanılan kemik üzerine gelen stres dağılımına etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma için dişsiz bir maksiller çene kemiğini simüle edebilmek için trabeküler ve kortikal kemik parçaları Solidworks programı kullanarak tasarlandı. 24 ve 26 numaralı bölgelere ikiye adet implant konumlandırıldı. Perfore olan bölgeler greft materyaliyle simüle edildi. Her modelde implantlar, simante implant dayanakları, kron altyapıları (metal, zirkonya), dayanak vidaları, kemik dokuları ve greft materyali simüle edildi. Elde edilen datalar Standart Tessellation Language (STL) dosyaları olarak çıkarıldı ve Exocad programına aktarılarak protetik restorasyon tasarımları yapıldı. STL dosyaları Geomagic Design X programına aktarılarak dijital model üzerinde implantlar, dayanaklar ve restorasyonlar birleştirildi. Elde edilen modellerin son hali STP dosyası olarak kaydedilip sonlu eleman analizi için ABAQUS programına aktarıldı. Ardından oklüzal tablaya 150N değerinde palatinalden bukkale olacak şekilde 30 derecelik oblik yük 1000 siklus boyunca uygulandı ve maksiller çene kemiği ENCASTRE (bütün yönlerde hem hareket hem de dönme kısıtlaması) edildi. Stres dağılımı değerleri Von Mises (VMS) cinsinden kaydedildi ve yorgunluk performansları Seegers metodu ile ölçüldü.

Bulgular: Elde edilen bulgular neticesinde abutment açısının artması dental implant gövdesi, trabeküler kemik, greft kemik, abutment ve abutment vidası üzerindeki stresin de artmasına neden olmuştur. Maksimum ana stresler karşılaştırıldığında en yüksek stres 25° açılı abutment ve zirkonyum altyapı materyalinde ortaya çıkmıştır. Metal altyapıda ortaya çıkan stres daha fazla olsa da destek kemik dokularına ve implant parçalarına iletilen stresin daha az olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Maksiller posterior bölgede greft uygulamasıyla birlikte yapılan implantların daha dik açıyla yapılması ve mümkün oldukça açılı abutment kullanmadan, kullanılacaksa da daha küçük açılı abutment kullanılarak restore edilebilmesi; implant, implant parçaları ve destek dokularına gelecek olan stresi azaltmaktadır. Bunun yanında metal altyapı daha yüksek elastik modülü ve daha az stres iletimi açısından daha iyi bir seçenektir.

Anahtar Kelimeler: İmplantüstü Restorasyonlar, Maksiller Sinüs Greft, Simante Abutmenlar, Sonlu Elemanlar Analizi.

Recieved: 01/09/2024

Accepted: 10/12/2025

Published Online: 30/12/2025

Cite this article: Alkan M, Demirel MG, Mohammadi R. The Effect of Abutment Angle and Substructure Ma-terial on Stress Distribution in Maxillary Posterior Implants: A Finite Element Analysis Study. Turk J Health S. 2025;6:3: X-X. <http://dx.doi.org/10.29228/tjhealthsport.78163>

GİRİŞ

Dişler günlük yaşamımıza katkıda bulunan hayati öneme sahip organlarımızdır. Travma, çürük, periodontal hastalık gibi nedenlerle yıllar içerisinde kaybedilebilir[1]. Kliniğe başvuran hastalar için eksik dişlerin yerine konması işlevsellik ve estetik açıdan oldukça önemlidir. Eksik dişlerin yerine konması için hareketli bölümlü protezler, sabit protezler, dental implantlar gibi avantaj ve dezavantajları olan bir çok tedavi seçeneği mevcuttur. İmplant tedavisi, hastaların normal çiğneme, konuşma ve yutma fonksiyonlarını geri kazanmasını sağlar; geleneksel hareketli protezlerin ağrı, öğürme ve işlev bozukluğu gibi dezavantajlarının aksine yüzün simetrisini, görünümünü daha iyi bir hale getirir[2]. Son yıllarda, implantüstü yapılan sabit protetik restorasyonların ve implantüstü hareketli protezlerin hayatta kalma ve komplikasyon oranlarını değerlendirmek için çok sayıda sistematik inceleme yapılmıştır ve sabit protezler için %97,1 ile hareketli protezler için %95-%100 arasında değişen yüksek 5 yıllık sağkalım oranları göstermektedir [3]. Fakat implantlar alveol kemiğe her zaman dişlerin uzun aksına paralel olarak yerleştirilemez.

Laleman ve ark. Tarafından 30° den daha az açılı implantların uygun olduğu söylenmiştir[4]. Yine aynı şekilde yapılan bir çalışmada, alveol kemiğe birbirinden farklı açılarda yerleştirilen implantlardaki stres dağılımını incelenmiş ve açılı implantların daha fazla stres birikimine neden olduğu ve karşılaştırıldığında açılı implantların peri-implantitis ve kemik kaybı riskini artırdığını gözlenmiştir[5]. Böyle durumlarda açığı tolere etmek amacıyla açılı abutment kullanmak gerekliliği ortaya çıkar. İmplant üst yapılarında fonksiyonla birlikte estetiğin de sağlanması amacıyla farklı üretim teknolojileri ve materyallerden faydalanılmış ve mümkün olan en ideal sonucun sağlanabilmesi için firmalar tarafından 25°, 30° ye kadar prefabrike dayanaklar üretilmiştir.

Tekrarlanan fonksiyonel streslerin altında materyallerin nasıl davrandığını ve stresin implanta, destek dokulara ve restorasyona nasıl iletildiğini anlamak önemlidir. Araştırmacılar in vitro testler ile sadece bir durumu araştırırken diğer değişkenler değerlendirilemez. Ancak oral kavite sürekli hareket halinde olan bir bölgedir ve in vitro testlerle tamamen yansıtılması oldukça zordur. Sonlu elemanlar analizi oral kaviteyi simüle ederek restorasyon materyali, implant ve çevre kemik dokularında oluşan stres dağılımının incelenebilmesini sağlar.

Literatüre bakıldığında konuyla ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır ve soru işaretleri mevcuttur. Bu çalışma farklı restorasyon materyallerinin ve farklı açılarda simante abutmentlerin kullanılmasının implant, implant parçaları, destek kemik dokular ve restoratif materyallerde ortaya çıkaracağı stres dağılımını inceleyerek konu hakkındaki

kafa karışıklığını gidermeyi amaçlamaktadır. Bu çalışmanın başlangıç hipotezi farklı açılarda abutment tipleri ve restoratif materyallerin kullanılmasının implant, implant parçaları, çevre dokular ve restorasyon üzerinde oluşacak strese etkisi olmayacağıdır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için dişsiz bir hastanın çenesini taklit edecek maksiller çene kemiği (mukoza, trabeküler, kortikal) solidworks (Solidworks corp., Waltham, MA, USA) programı kullanarak tasarlandı ve stp dosyaları elde edildikten sonra bilimplant firmasından alınan implant dosyaları (Bilimplant new Ø 3.7 MM implant L10MM) 24 ve 26 diş olarak konumlandı. Perfore olan bölgeler greft materyaliyle simüle edildi. Her modelde implantlar, simante implant dayanakları (0°, 15°, 25°), kron altyapıları (metal, zirkonya), dayanak vidaları, kemik dokuları ve greft materyali simüle edildi. Stl dosyaları elde edildikten sonra protez tasarımı exocad programı kullanarak yapıldı (Dental Cad3.1 Rijeka, EXOCAD, Darmstadt, Germany) Elde edilen STL dosyaları Geomagic Design X programına (Geomagic Design X 2020.0) aktarılarak, düzleştirme gibi gerekli ayarlar yapıldı ve STP dosyaları elde edildi. Daha sonra üretilen protezler model üzerinde implantlar üzerine oturtuldu ve simante modellerde siman boşluğu (40 mikrometre) siman ile kapatıldı. Elde edilen modelin son hali stp dosyası olarak kaydedilip sonlu elemanlar analizi için ABAQUS programına (2020 Dassault Systems Simulation Corp., Johnston, RT, USA) alındı. ABAQUS programında materyal özellikleri tek tek komponentlere verilip komponentler arasındaki bağlantılar interaction kısmında sağlandı (alt yapı ve üst yapı, kemikler ve mukoza birde implant ile kemik arasındaki bağlantı osteointegrasyon özelliğini taklit etmek için tie olarak tarif edilirken vidalı kısımlar arasındaki bağlantı tork özelliği verilerek simüle edildi).

Materyal	Young's Modulus (E MPa)	Poisson's Ratio (ν)	Shear Modulus (G MPa)
Kortikal Kemik [6]	E_x 12,600	ν_{xy} 0,300	G_{xy} 4,850
	E_y 12,600	ν_{yz} 0,253	G_{yz} 5,700
	E_z 19,400	ν_{xz} 0,253	G_{xz} 5,700
		ν_{yx} 0,300	
		ν_{zy} 0,390	
		ν_{zx} 0,390	
Trabeküler Kemik [6]	E_x 1,148	ν_{xy} 0,055	G_{xy} 68
	E_y 210	ν_{yz} 0,010	G_{yz} 68
	E_z 1,148	ν_{xz} 0,322	G_{xz} 4,340
		ν_{yx} 0,010	
		ν_{zy} 0,055	
		ν_{zx} 0,322	
Kemik Grefti [7]	3,450	0,31	
Mukoza [8]	2,8	0,40	
Titanyum [9]	110,000	0,33	
Feldspatik Porselen [9]	82,800	0,28	
Zirkon [10]	210,000	0,30	
Co-Cr alaşım[8]	218,000	0,33	
Rezin Siman [11]	5,100	0,27	

Daha sonra load and boundary condition (yük ve sınır koşulu) kısmında oklüzal tablaya 30 derecelik vertikal yük 150N olacak şekilde ve palatinalden bukkale eğimli olacak şekilde uygulanıp ve maksillar çene kemiği ENCASTRE (bütün yönlerde kem hareket hemde dönme kısıtlaması) edildi. Implantın kemikle tamamen osteointegre olduğu ve implant bileşenlerinin implant yüzeyinde X, Y ve Z yönleri tamamen kısıtlandığı varsayıldı. Abutment(dayanak), fiktür, abutment screw(dayanak vidası) arayüzü ve fiktür, arasındaki entegrasyon kalitesini tanımlamak için kullanılan temas türü (frictional (sürtünmeli)) seçildi. Frictional (Sürtünme) katsayısı 0.3 idi. Vida sıkma momenti için denklem aşağıdaki gibidir.

Burada, T vidayı sıkma momenti (N.cm), D vida çapı (m), F vida ön yükü (N) ve K vida faktörü (veya tork katsayısı) olup genellikle 0.2 değerine sahiptir[12]. Denklem (1) kullanılarak abutment vidaya bir sıkma momenti uygulandığında vida ön yük değeri hesaplanabilir. (Örneğin, sıkma momenti değeri 25 N cm olduğunda, vida ön yükü F değeri 781 N idi).

BULGULAR

Elde edilen bulgular neticesinde abutment açısının artması dental implant gövdesi, abutment ve abutment vidası gibi implant komponentleri ve destek dokular üzerindeki von Mises stress (vMs) değerlerinin artmasına neden olmuştur. Maksimum ana stresler karşılaştırıldığında en yüksek vMs 25° açılı abutment ve zirkonya altyapı materyalinde ortaya çıkmıştır. Ayrıca en yüksek vMs değerleri genellikle implantın boyun bölgesinde gözlemlenmiştir.

Metal altyapıda yüksek elastik modülünden dolayı ortaya çıkan stres daha fazla olsa da destek kemik dokulara ve implant parçalarına iletilen stresin daha az olduğu tespit edilmiştir. Stress genellikle basamak bölgesinde daha fazla gözlemlenmiştir.

Özellikle posterior bölgede daha distale konumlanan implant ve implant parçalarında vMs değerleri oldukça fazladır. Abutment açısındaki artış ve altyapı materyali olarak zirkonya kullanmak bu değeri daha üst seviyelere çıkarmaktadır.

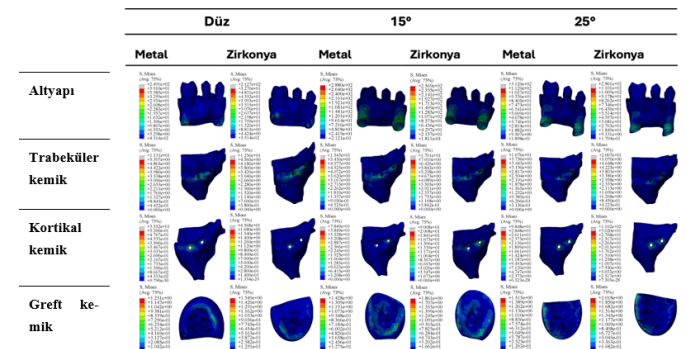
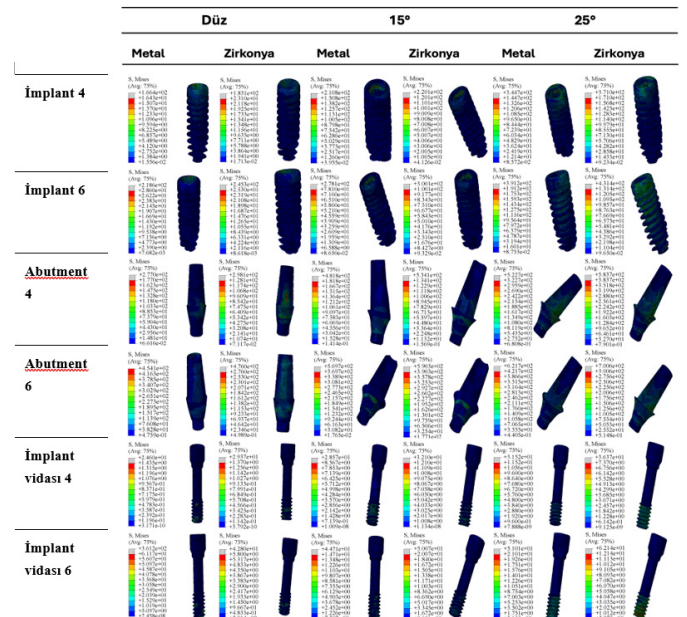
6 numaralı abutment vidası tüm modellerde 4 numaralı abutment vidasından daha yüksek vMs değerleri görülmüştür. abutment açısı arttıkça stres değerleri de artmıştır. İki farklı restorasyon malzemesini karşılaştırıldığında, abutment vidaları üzerindeki en düşük vMs değerleri metal altyapılı modellerde gözlemlenirken, en yüksek stres değerleri zirkonya altyapılı modellerde gözlemlenmiştir. Ve abutment vidaları üzerindeki en yüksek vMs değerleri genellikle yivli bölümde gözlemlenmiştir.

Kemik dokularda en fazla stress kortikal kemikte görülürken en az stress greft materyali ile simüle edilen kemik dokuda görülmüştür. Kortikal kemikte stresin implant çevresinde yoğunlaştığı görülmüştür. Yine distaldeki implantta daha fazla vMs değerleri gözlenirken abutment açısındaki artış stresi

artırmıştır. En yüksek vMs değeri tüm kemik dokularda 25 açılı zirkonya altyapılı modellerde gözlenmiştir.

Implantın distale konumlanması ve abutment açısının artışı siman materyali üzerindeki vMs değerlerini artırırken, zirkonya altyapı kullanılan modellerde stress azalmıştır.

	Düz		15°		25°	
	<i>mtl</i>	<i>zr</i>	<i>mtl</i>	<i>zr</i>	<i>mtl</i>	<i>zr</i>
İmplant 4	166,4	183,1	210,8	220,1	344,7	371
İmplant 6	218,6	245,3	278,1	300,1	391,2	431,4
Abutment 4	277	298,1	481,8	534,1	522,7	583,7
Abutment 6	454,1	476	569,7	590,3	621,7	700,6
İmp vidası 4	24,6	29,37	28,49	32,1	31,52	36,37
İmp vidası 6	36,12	42,80	44,71	50,07	51,01	62,14
Altyapı materyali	249,1	212,7	288	256,9	312	280,1
Trabeküller kemik	11,31	12,56	15,43	17,01	16,76	20,07
Kortikal kemik	33,52	45,68	78,49	90,08	98,48	110,2
Graft kemik	1,251	1,549	1,428	1,861	1,515	2,018
Siman 4	54	48,64	63,48	58,32	74,37	65,41
Siman 6	69,69	60,05	78,21	72,18	90,63	76,48



TARTIŞMA

Çalışmanın başlangıç hipotezi olan; farklı açıldaki abutment tipleri ve restoratif materyallerin kullanılmasının implant, implant parçaları, çevre kemik dokular ve restorasyon üzerinde oluşacak strese etkisinin olmayacağı önermesi reddedilmiştir.

Sonlu elemanlar analizi, oral bölgede hem dokularda meydana gelen stresleri hem de restoratif materyallerin dayanımını sayısal değerlerle hesaplayabilmemiz için kullanılan bir yöntemdir[13]. Maksimum ana streslerin; implant, implant parçaları, çevre kemik dokular ve restoratif materyallerde meydana getirebilecek olumsuz durumlarını tahmin etmek için kullanılan oldukça iyi bir seçenektir. Sonlu elemanlar analizinden elde edilen sonuçlara göre materyal tipinin, kullanılan simante abutmentin açısının restorasyonlardaki stres dağılımını etkilediği bulunmuştur. Maksiller posterior bölgede yapılan ve implant etrafındaki kemik dokusundaki stres değerlerinin analiz edildiği bir çalışmada; bizim çalışmamıza benzer olarak kortikal kemikteki streslerin trabeküler kemikteki streslerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir [14].

Chi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15° açılı prefabrik ve daha yüksek açılı custom abutmentlerle yapılan çalışmada eğik yüklem sırasında prefabrik abutmentte nispeten daha fazla stres ortaya çıksa da, eksenel yüklem sırasında karşılaştırıldığında daha büyük açılar; bizim çalışmamızda olduğu gibi dental implant ve çevresindeki kemik dokudaki stres değerlerini artırmıştır[15].

Yine çalışmamızla benzer olarak, Lebelebicioğlu ve arkadaşlarının yaptığı sonlu elemanlar analizi çalışmasında stresin genellikle tüm modellerde implant boynunda yoğunlaştığı görülmüştür, yine aynı çalışmada, açılı abutmentlerin düz abutmentlere nazaran daha fazla vMs sebep olduğu ve implant ile çevresindeki kemik dokudaki yükün artmasına neden olduğu sonucuna varılmıştır[16]. Normal şartlarda çiğneme kuvveti 222 Newton (N) ila 445 N değerleri arasındayken; molar bölgede daha fazla artarak en yüksek ortalama 660 N olarak hesaplanmıştır [17]. Ortalama maksimum oklüzal ısırma kuvveti, implant destekli restorasyonlar tarafında 577.9 N ve dental ark tarafında 595.1 N dur[18]. Bu bilgiler ışığında doğal dişlere göre nispeten daha düşük ısırma kuvveti gösterse de posterior bölgede daha distaldeki implantlar bu açıdan daha da risklidir. Elastik modülüsü yüksek materyallerin stresi daha fazla kendi içinde toplayıp, daha az kısmını ilettiği bilinmektedir [17]. Buradan yola çıkarak oklüzal yükler karşısında zirkonya altyapılı materyallerin stres iletimi açısından daha riskli olduğu söylenebilir. Aynı zamanda siman ma-teryalindeki vMs değerleri elastik modülüsü daha düşük olan zirkonya altyapıda daha düşüktür. Bunun nedeninin; siman materyaliyle kullanılan altyapıya benzer bir davranış sergilemesi olabi-

lir. Vida gevşeme riskinin oklüzal yükler altında gevşeme momentindeki düşüşle ilgili olduğu varsayılmaktadır [19]. Bir milyon yüklem döngüsünden sonra, daha küçük açılı gruplara kıyasla 30° grubundaki protez vidaların ilk 2 dişlisinde önemli derecede yüzey aşınması tespit edilmiştir [20]. Elimizdeki verilere göre abutment açısının artmasından kaynaklanan stres artışının ve altyapı materyali olarak zirkonya kullanımının vida gevşeme ve bozunma riskini artıracakı söy-lenebilir. Bu nedenle, açılı abutmentlerin tasarımında ve uygulanmasında, diş implantının bi-yomekanik başarısını elde etmek için oklüzal yük yönünün dikkatli bir şekilde ayarlanması oldukça önemlidir [15].

Bu çalışmanın limitasyonlarını şöyle sıralayabiliriz, sonlu elemanlar analizi çalışmalarında ma-teriyallerin özellikleri tamamen gerçek şekilde hazırlanamaz. Bu çalışmada, tüm modellerin homojen, izotropik ve lineer elastik olduğu kabul edilmiştir. İmplantlar ve kemik arasında %100 olacak şekilde mükemmel bir bağlantı bulunduğu (klinik pratiğinde bundan emin olmak oldukça zordur), restorasyon ve implant ara parçalarının birbirine hatasız bağlandığı düşünülür ve ma-teriyallerin üretimi kısmında ortaya çıkabilecek tüm hatalar göz ardı edilir. Sonraki çalışmalarda bir materyal araştırmasıyla desteklenerek validasyon çalışması yapılması önerilebilir. İmplant destekli protezlerin geliştirilmesi için daha fazla çalışma ve araştırma yapılmalıdır.

SONUÇ

Bu sonlu elemanlar analizi çalışması ile maksiller posterior bölgede greft uygulamasıyla birlikte yapılan implantların daha dik açıyla yapılması ve mümkün oldukça açılı abutment ihtiyacı ol-madan restore edilebilmesi yerinde olacaktır. Böylece implant, implant parçaları ve destek do-kulara gelecek olan stresi azaltacaktır. Bunun yanında metal altyapı daha yüksek elastik modülü ve daha az stres iletimi açısından implantüstü restorasyon için daha iyi bir seçenek olduğu önerilmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Makalenin yazarları çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması olmadı-ğını bildirmektedir.

KAYNAKLAR

- Clark D, Levin L. In the dental implant era, why do we still bother saving teeth? Dent Traumatol 2019; 35: 368–375.
- Dental and Craniomaxillofacial Implant Surgery. J Oral Maxillofac Surg 2023; 81: E75–E94.
- Sailer I, Karasan D, Todorovic A, et al. Prosthetic failures in dental implant therapy. Periodontol 2000 2022; 88: 130–144.
- Laleman I, Lambert F. Implant connection and abutment selection as a predisposing and/or precipitating factor for peri-implant diseases: A review. Clin Implant Dent Relat Res 2023; 25: 723–733.
- Poletto-Neto V, Tretto PHW, Zen BM, et al. Influence of Implant Inclination and Prosthetic Abutment Type on the Biomechanics of Implant-Supported Fixed Partial Dentures. J Oral Implantol 2019; 45: 343–349.
- Alqahtani AR, Desai SR, Patel JR, et al. Investigating the impact of diameters and thread designs on the Biomechanics of short implants placed in D4 bone: a 3D finite element analysis. BMC Oral Health; 23. Epub ahead of print 1 December 2023. DOI: 10.1186/S12903-023-03370-8.
- Singh SV, Gupta S, Sharma D, et al. Stress distribution of posts on the endodontically treated teeth with and without bone height augmentation: A three-dimensional finite element analysis. J Conserv Dent 2015; 18: 196–199.
- Ajaj Al-Kordy NMT, Al-Saadi MH. Finite Element Study of Stress Distribution with Tooth-Supported Mandibular Overdenture Retained by Ball Attachments or Resilient Telescopic Crowns. Eur J Dent 2023; 17: 539–547.
- Mozaffari A, Hashbaran D, Moghadam A, et al. Stress Distribution in Peri-implant Bone in the Replacement of Molars with One or Two Implants: A Finite Element Analysis. J Dent (Shiraz) 2023; 24: 132–137.
- Ersöz MBT, Mumcu E. Biomechanical investigation of maxillary implant-supported full-arch prostheses produced with

different framework materials: a finite elements study. *J Adv Prosthodont* 2022; 14: 346–359.

11. Chen SM, Hong XH, Ye ZY, et al. The effect of root canal treatment and post-crown restorations on stress distribution in teeth with periapical periodontitis: a finite element analysis. *BMC Oral Health*; 23. Epub ahead of print 1 December 2023. DOI: 10.1186/S12903-023-03612-9.
12. Jörn D, Kohorst P, Besdo S, et al. Influence of lubricant on screw preload and stresses in a finite element model for a dental implant. *J Prosthet Dent* 2014; 112: 340–348.
13. Gulec L, Ulusoy N. Effect of Endocrown Restorations with Different CAD/CAM Materials: 3D Finite Element and Weibull Analyses. *Biomed Res Int*; 2017. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1155/2017/5638683.
14. Chen P, Zhang J, Yao J, et al. Effect of angled abutments in the posterior maxillary region on tilted implants: a 3D finite element analysis. *Med Biol Eng Comput*. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.1007/S11517-024-03081-4.
15. Chi C-C, Shen Y-W, Hsu J-T, et al. Design and Biomechanical Analysis of Customized Angled Abutment Based on Tooth Inclination Angle for Immediate Implant Placement on Maxillary Anterior Region. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2024; 0: 1–28.
16. Leblebicioğlu Kurtuluş I, Kilic K, Bal B, et al. Finite Element Analysis of the Stress Distribution Associated With Different Implant Designs for Different Bone Densities. *J Prosthodont* 2022; 31: 614–622.
17. Erbakan N, Diş Ü, Fakültesi H, et al. MOD DEFEKTE SAHİP MANDİBULER MOLARLARDA FARKLI MINİMAL İNVAZİV RESTORASYONLARIN STRES DAĞILIMINA ETKİSİ: SONLU ELEMANLAR ANALİZİ ÇALIŞMASI. *Selcuk Dental Journal* 2023; 10: 149–155.
18. Al-Omri MK, Sghaireen MG, Alhijawi MM, et al. Maximum bite force following uni-lateral implant-supported prosthetic treatment: within-subject comparison to opposite dentate side. *J Oral Rehabil* 2014; 41: 624–629.
19. Szajek K, Wierszycki M. Screw preload loss under occlusal load as a predictor of loosening risk in varying dental implant designs. *J Mech Behav Biomed Mater*; 148. Epub ahead of print 1 December 2023. DOI: 10.1016/J.JMBBM.2023.106165.
20. Chen J, Guo J, Yang L, et al. Effect of different implant angulations on the biomechanical performance of prosthetic screws in two implant-supported, screw-retained prostheses: A numerical and experimental study. *J Prosthet Dent* 2023; 130: 240.e1-240.e10.

Physical Activity Levels and Exercise Prescription Knowledge and Attitudes of Family Physicians: A Cross-Sectional Study

Aile Hekimlerinin Fiziksel Aktivite Düzeyleri ile Egzersiz Reçeteleme Bilgi ve Tutumları: Kesitsel Bir Çalışma

Canan Gülbin Eskiyecek¹, Askeri Türken².

¹PhD, Associate Professor, Department of Coaching Training, Faculty of Sports Science, Mardin Artuklu University. E-mail: cgilbineskiyecek@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6987-3609

²MD, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Gazi Yaşargil Education and Research Hospital, University of Health Sciences. E-mail: askeriturken@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-0638-8918

*Corresponder author: Canan Gülbin Eskiyecek, Department of Coaching Training, Faculty of Sports Science, Mardin Artuklu University. E-mail: cgilbineskiyecek@gmail.com, phone number: +905053782532, ORCID ID: 0000-0001-6987-3609

Abstract

Objective: The aim of this research is to measure the physical activity levels and knowledge and attitudes regarding exercise prescription among family physicians working at Family Health Centers in Mardin Province and to reveal whether there are any differences in this regard.

Materials and Methods: The study was conducted with the voluntary participation of a total of 87 family physicians, 26 of whom were female and 61 of whom were male, selected randomly from among those actively working in the province of Mardin. The data for the study were collected using two different survey tools: the 'Measuring Physicians' Knowledge and Attitudes Regarding Exercise Prescription' questionnaire and the 'International Physical Activity Questionnaire [IPAQ]' questionnaire, administered through face-to-face interviews and personal information forms completed by the participants. For the statistical analysis of the data, the SPSS 26.0 software package was used, employing the Wilcoxon test for paired comparisons, the Mann-Whitney U test for comparing two independent groups.

Results: As a result of the research, it was determined that physicians who are actively working in Family Health Centres and have moderate levels of physical activity consider time constraints to be the primary barrier to counselling practices. It was found that male specialist family physicians who do not smoke were more likely to provide exercise counselling to their patients.

Conclusion: Based on these results, it can be said that increasing the physical activity levels of family physicians and raising their awareness in this regard can improve their own physical health and the counselling practices they provide.

Keywords: Primary care physicians, exercise prescription, physical activity, knowledge, attitude.

Özet

Amaç: Bu araştırmanın amacı, Mardin ilindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde görev yapan aile hekimlerinin fiziksel aktivite düzeyleri ile egzersiz reçeteleme bilgi ve tutumlarını ölçerek buna ilişkin farklılaşmalar olup olmadığını ortaya koymaktır.

Materyal ve Yöntem: Çalışma, Mardin ilinde aktif olarak çalışan aile hekimleri arasından rastgele seçilen, 26'sı kadın ve 61'i erkek olmak üzere toplam 87 aile hekiminin gönüllü katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma verileri, iki farklı anket aracı kullanılarak toplanmıştır: "Hekimlerin Egzersiz Reçetesi Konusundaki Bilgi ve Tutumlarının Ölçülmesi" anketi ve "Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi [IPAQ]" anketi, yüz yüze görüşmeler ve katılımcılar tarafından doldurulan kişisel bilgi formları aracılığıyla uygulanmıştır. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 26.0 yazılım paketi kullanılmış, eşleştirilmiş karşılaştırmalar için Wilcoxon testi, iki bağımsız grubu karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Bulgular: Araştırma sonucunda, Aile Sağlığı Merkezlerinde aktif olarak çalışan ve orta düzeyde fiziksel aktivite gösteren hekimlerin, zaman kısıtlamalarını danışmanlık uygulamalarının önündeki en büyük engel olarak gördükleri tespit edilmiştir. Sigara içmeyen erkek uzman aile hekimlerinin hastalarına egzersiz danışmanlığı verme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Bu sonuçlara dayanarak, aile hekimlerinin fiziksel aktivite düzeylerini artırmanın ve bu konudaki farkındalıklarını yükseltmenin, kendi fiziksel sağlıklarını ve verdikleri danışmanlık uygulamalarını iyileştirebileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Birinci basamak hekimleri, egzersiz reçeteleme, fiziksel aktivite, bilgi, tutum.

Received: 02/12/2025

Accepted: 22/12/2025

Published Online: 30/12/2025

Cite this article: Eskiyecek CG, Türken A. Physical Activity Levels and Exercise Prescription Knowledge and Attitudes of Family Physicians: A Cross-Sectional Study. Turk J Health S. 2025;6:3: X-X. <http://dx.doi.org/10.29228/tjhealthsport.88741>



INTRODUCTION

Physical Activity [PA], defined as 'bodily movement resulting in energy expenditure due to the contraction of skeletal muscles' in daily life, is performed through various forms of exercise as part of daily life activities [1,2]. Physical activity, which stimulates all body systems, particularly the musculoskeletal system, through energy expenditure, and can be structured according to individual needs. The most common physical exercises in these programs are numerous parameters that encompass different intensities and give rise to fatigue, such as walking, swimming, gymnastics, running, and ball games [3]. Physical activity promotes physical development and enhances mental and social levels. The World Health Organisation has informed that one-third of the population has inadequate daily PA levels [4, 5]. Previous studies have also specified that physical inactivity is a significant non-communicable public health problem of the 21st century, but that it increases medical satisfaction when implemented [6]. Consequently, increasing physical activity is among the recommended lifestyle changes for taking measures against many chronic diseases, ensuring control, and preventing various complications [7]. In this regard, it has been stated that moderate to vigorous regular exercise/physical activity 3-4 times a week for 150-300 minutes contributes positively to overall health outcomes [4, 5].

Findings indicate that mandating both the form and duration of physical activity may foster procrastination and reduce the sustainability of such routines in the long term. Instead, it has been emphasized that results are more effective when structural changes are made in cities, alongside prescribing household chores, income-generating work, enjoyable sports, and commuting conditions within the family and community, and especially when aerobic exercise is implemented [8]. However, some studies have mentioned that although physicians are aware that PA is an important factor in an individual's life and health, they themselves do not fulfil the requirements of PA [4, 5]. It has been reported that as the Metabolic Equivalent (MET) rate of movement increases during physical activity, an individual's metabolism increases compared to their resting state [9, 10]. One MET is defined as 3.5 ml VO₂ per kilogram of body weight per minute, or 1 MET is the amount of oxygen consumed by the body from inhaled air under basal conditions. The MET system facilitates a better understanding of the amount of energy consumed in different activities [11, 12].

Physical activity counseling is widely regarded as an efficacious and cost-effective measure that contributes to the prevention and treatment of illness while simultaneously supporting the biopsychosocial well-being of otherwise healthy populations. Family physicians, as central actors within primary healthcare services, play a pivotal role in promoting active lifestyles among

individuals towards active lifestyles. Moreover, it has also been maintained that family physicians, are well placed to provide physical activity counselling under appropriate conditions during clinical practice, and which could in turn generate substantial benefits for public health [13]. In this regard, family physicians have considerable power in prescribing exercise for medical purposes, encouraging exercise, and monitoring the process. Numerous studies have observed that when family physicians guide their patients in adopting suitable strategies to increase PA levels and exercise participation, this enhances health and has a meaningful impact on reducing costs [14]. The family physician is the first point of contact who knows the patient's medical history, can assess individual risk factors, and provide comprehensive healthcare services. Therefore, they stand out as one of the most suitable healthcare professionals in terms of responsibility and competence for prescribing exercise. However, as in many countries, family doctors in Turkey have limited practice in this area. The main reasons for this include a lack of knowledge and skills regarding exercise prescriptions, time constraints, patient load, and structural deficiencies that would support systematic practice [15, 16].

In many studies conducted on family physicians regarding directing individuals to exercise, problems such as age, gender, lack of education, feeling of incompetence, insufficient emphasis on the importance of physical activity in medical education, lack of exercise training, limited time due to high patient volume, shortage of space for physical activity training, costs associated with creating such spaces, shortage of qualified personnel, patients' tendency to perceive exercise more as a cultural value rather than a means of maintaining health, lack of time, and economic constraints have been identified [17, 18].

In this study, the primary purpose was to assess differences in primary care physicians' physical activity behaviors, their knowledge and application of exercise prescription, as well as the obstacles experienced in this process. Moreover, the regulations and recommendations required to ensure the effective implementation of exercise prescription in primary care centres will be discussed.

MATERIALS AND METHODS

Research Design

This research was conducted using simple random sampling, one of the quantitative research methods that aims to investigate the current state of a subject. The simple random sampling technique, defined as each element of the population having an equal chance of being included in the sample, is the most appropriate model for this research.

Research Population and Sample

The research population comprises approximately 400 family

physicians employed across an estimated 80 Family Health Centers [FHCs] situated in the provincial and district centers of Mardin, whereas the study sample consists of those family physicians actively practicing in FHCs within the province and its districts.

Participants

This study was conducted with the participation of a total of 87 family physicians, 26 [29.9%] of whom were women and 61 [70.1%] of whom were men, selected randomly from among those actively practising in the province of Mardin. The participating family physicians were provided with the necessary explanations and asked to sign an Informed Consent Form.

Table 1. Descriptive Statistical Distributions of Family Physicians' Demographic Characteristics

Variables	X $\pm$ SS	Median	Minimum-Maximum
Age (years)	43.22 $\pm$ 8.68	40.00	30-64
Body Weight (kg)	74.38 $\pm$ 10.89	75.00	53-106
Height (cm)	174.84 $\pm$ 6.73	175.00	155-190
Body Mass Index (BMI) (kg/m ²)	24.36 $\pm$ 3.53	24.11	17.21-35.38

The average age of family physicians was found to be 43.22 $\pm$ 8.68 years, their average body weight was 74.38 $\pm$ 10.89 kg, their average height was 174.84 $\pm$ 6.73 cm, and their average BMI was 24.36 $\pm$ 3.53 kg/m². [Table 1].

Data Collection

The study data were collected using a personal information form [gender, age, height, income, marital status, smoking behavior, public sub-group, workplace, daily patient average regular sports activity, exercise frequency, perceived health condition, chronic disease, and per capita examination time] that revealed the participants' socio-demographic characteristics and two distinct questionnaires. The study utilised the 'Measuring Physicians' Knowledge and Attitudes Regarding Exercise Prescription' questionnaire developed by Mehmet Emin AKÇER's 2017 [19] and the 'International Physical Activity Questionnaire [IPAQ]'. The necessary official permissions were obtained from the Mardin Provincial Health Directorate Public Health Services Department before the questionnaires were administered to physicians. After participating physicians, who volunteered to take part in the study, were given preliminary information about the study, the questionnaires administered face-to-face by the researcher took approximately 10–12 minutes to complete. During this process, the survey questions were discussed with some physicians in an effort to eliminate potential biases. In addition, in FHCs with high patient volumes, there were instances where physicians declined to participate in the study or chose to complete the surveys at a later date.

International Physical Activity Questionnaire [IPAQ]:

Developed by Craig and colleagues in 2003 to determine the physical activity levels of individuals aged 15–65, the validity

and reliability study of the IPAQ survey in Turkey was conducted by Saglam and colleagues in 2010. The survey asks questions about physical activity lasting at least 10 minutes over the past 7 days. These questions determine how many days and for how long the respondent engaged in moderate-to-vigorous physical activity, moderate physical activity, and walking during the past week. Physical activity levels are expressed in metabolic equivalents [METs]. A score is obtained in 'MET-minutes/week' by multiplying the MET value (resting oxygen consumption coefficient) by the number of minutes, days, and each activity level [20, 21]. High-intensity physical activity corresponds to 8.0 MET, moderate-intensity physical activity to 4.0 MET, walking to 3.3 MET, and sitting to 1.5 MET. The weekly physical activity level [MET-min/week] is calculated using these values. Physical activity levels are categorised as low [<600 MET-min/week], moderate [600–3000 MET-min/week], and high [>3000 MET-min/week] [22].

Review Process

Before initiating the research, a comprehensive literature review was undertaken. In this process, systematic searches were conducted in databases including Web of Science, PubMed, Scopus, and Google Scholar. National and international master's theses, doctoral dissertations, articles, and review papers addressing keywords such as 'Exercise Prescription,' 'Physical Activity Level,' and 'Family Physician' in the field of sports were examined.

Statistical Analysis of Data

In the statistical analysis of data, the One-Sample Kolmogorov-Smirnov test [the Kolmogorov-Smirnov test is used if $n \geq 50$ [23]] was used via the SPSS 26 package programme to check whether the data was normally distributed, and it was observed that the data did not show a normal distribution. For descriptive findings, categorical variables were presented as numbers and percentages, while continuous variables were presented as mean, standard deviation, median, minimum and maximum values. In the analysis of the data, the Wilcoxon test was used for pairwise comparisons, the Mann-Whitney U test was used for comparisons between two independent groups. Hypotheses were two-tailed, and results were considered statistically significant at an alpha level of 0.05.

RESULTS

The data obtained regarding the physical activity levels of the family doctors participating in the study and their knowledge and attitudes towards prescribing exercise are presented and evaluated in tables in this section.

Table 2. Frequency and Percentage Distribution Table of Family Physicians' Demographic Information and Exercise Habits

Variables	Categories	Frequency [f]	Percentage [%]
Gender	Female	26	29.9
	Male	61	70.1
Smoking Status	Yes	23	26.4
	No	64	73.6
Public Subgroup	Family Physicians	75	86.2
	Specialist Family Physicians	12	13.8
Daily Patient Care Count	60-70	50	57.5
	71-80	17	19.5
	81-90	10	11.5
	91-100	10	11.5
Regular Exercise Status	Yes	19	21.8
	No	68	78.2
Physical Activity Level (MET/Week)	Low [0-599]	0	0
	Moderate [600-2999]	72	82.8
	High [≥3000]	15	17.2
Classified BMI	BMI<25 kg/m ²	51	58.6
	BMI≥25 kg/m ²	36	41.4
Total		87	100

Table 2 shows the frequency and percentage distributions of the demographic characteristics of the family physicians included in the study and their exercise habits. Accordingly, 29.9% [n=26] of the participants were female and 70.1% [n=61] were male. Of these physicians, 13.8% [n=12] were specialist family physicians and 86.2% [n=75] were family physicians who had not received specialist training. Of the family physicians, 57.5% [n=50] were aged 60-70, 19.5% [n=17] were aged 71-60, 11.5% [n=10] were aged 81-90, and 11.5% [n=10] were aged 91 -100 daily; 26.4% [n=23] smoke, while 73.6% [n=64] do not smoke; 21.8% [n=19] exercise regularly, while 78.2% [n=68] do not exercise regularly; 82.8 [n=72] had moderate, and 17.2% [n=15] had high levels of physical activity/exercise/ sports; 58.6% [n=52] had a BMI<25 kg/m², and 41.4% [n=36] had a BMI≥25 kg/m².

Table 3. Physical Activity Levels Obtained from the IPAQ for Family Physicians

Physical Activity Variables	IPAQ Score	Median	Q25-75*
Total Physical Activity [MET-min/week]	2221.53±742.74	2057.00	1630.50-2697.00
Vigorous Physical Activity [MET-min/week]	121.84±374.93	00	00-00
Moderate Physical Activity [MET-min/week]	180.00±336.62	00	00-240.00
Walking [MET-min/week]	1919.69±772.24	1848.00	1386.00-2310.00
Sitting Time [min/week]	754.94±130.20	770.00	650.00-850.00

*Q25-75: It shows the values for the first and third quarters.

Table 3 shows that the average weekly total energy expenditure of family physicians, calculated according to the IPAQ, was 2221.53 MET-min/week, the average weekly vigorous physical activity was 121.84 MET -min/week, the average weekly moderate physical activity is 180 MET-min/week, the average weekly walking time is 1919.69 MET-min/week, and the average weekly sitting time is 754.94 min/week.

Table 4. Analysis of Physicians' Knowledge and Attitudes Regarding Exercise Prescription Based on Physical Activity Levels and Physical Activity Scores Obtained from the IPAQ

Knowledge and Attitudes Regarding Exercise Prescription	Level of Physical Activity	X̄±SS	Z	p
How important is exercise for a healthy 35-year-old?	Moderate	4.18±0.79	5.298	.021*
	High	4.67±0.49		
How important is exercise for a healthy 55-year-old?	Moderate	4.33±0.69	8.298	.004*
	High	4.87±0.35		
How important is exercise for a healthy 75-year-old?	Moderate	4.18±0.77	4.317	.038*
	High	4.60±0.74		
How successful are you in changing patients' health-related behaviours?	Moderate	3.08±0.74	4.754	.029*
	High	3.53±0.52		
Physical Activity Scores				
Total Physical Activity [MET-min/week]	Moderate	1982.85±531.12	-5.724	.000*
	High	3367.17±508.89		
Vigorous Physical Activity [MET-min/week]	Moderate	60.56±212.62	-2.053	.040*
	High	416.00±722.66		
Moderate Physical Activity [MET-min/week]	Moderate	156.11±273.91	-.535	.593
	High	294.67±546.39		
Walking [MET-min/week]	Moderate	1766.19±595.11	-2.808	.005*
	High	2656.50±1079.08		
Sitting Time [min/week]	Moderate	755.63±131.25	-.152	.879
	High	751.67±129.44		

*p<0.05

As shown in Table 4, it has been statistically confirmed that family physicians with high levels of physical activity consider exercise to be more important for patient groups in different age groups compared to those with moderate levels, and that these groups are also more successful in changing patients' health-related behaviours [p<0.05]. According to the IPAQ, while a significant difference was found in the calculated weekly total physical activity averages, weekly vigorous physical activity averages, and weekly walking time averages [p<0.05], no significant differences were found in other MET values [p>0.05]. This indicates that physicians with a high weekly physical activity level have higher physical activity levels in terms of weekly total and vigorous physical activity and walking MET values compared to those with a moderate level.

Table 5. Results of the Mann-Whitney U Test on Physicians' Knowledge and Attitudes Regarding Exercise Prescription Based on Gender, BMI Value, and Smoking Status

Knowledge and Attitudes Regarding Exercise Prescription	Gender	X±SS	Z	p
How often do you ask your patients about their exercise habits?	Female	2.00±1.23	-2.149	.032*
	Male	2.56±0.94		
How much time do you allocate when providing exercise counselling to a patient?	Female	1.77±0.82	-3.185	.001*
	Male	2.49±0.94		
Situations that prevent you from providing exercise counselling to patients: Patients' lack of interest	Female	3.23±0.99	-2.139	.032*
	Male	3.72±0.88		
Would you refer your patients to an exercise specialist/sports physician?	Female	2.50±0.91	-2.698	.007*
	Male	3.07±0.70		
Knowledge and Attitudes Regarding Exercise Prescription	BMI	X±SS	Z	p
Are you aware of the Ministry of Health's exercise recommendations?	BMI<25 kg/m ²	3.84±0.90	-2.252	.024*
	BMI≥25 kg/m ²	3.42±0.97		
When advising patients on exercise, I provide information about exercise intensity.	BMI<25 kg/m ²	1.25±0.44	-2.410	.016*
	BMI≥25 kg/m ²	1.06±0.23		
How many times per week should a healthy adult exercise to achieve maximum aerobic benefit?	BMI<25 kg/m ²	3.00±1.94	-2.308	.021*
	BMI≥25 kg/m ²	3.94±1.94		
Knowledge and Attitudes Regarding Exercise Prescription	Smoking Status	X±SS	Z	p
Situations that prevent you from providing exercise counselling to patients: Even if I provide counselling, I do not believe the patient's behaviour will change	Yes	3.04±0.98	-2.036	.042*
	No	3.53±1.08		
Physical Activity Points	Smoking Status	X±SS	Z	p
Moderate Physical Activity [MET-min/week]	Yes	42.61±95.40	-2.014	.044*
	No	229.37±377.01		

*p<0.05

As shown in Table 5, it has been statistically confirmed that male family physicians provide exercise counselling to their patients at a higher rate than female physicians, allocate more time for counselling, and refer their patients to a sports physician/exercise specialist more frequently [p<0.05]. According to the IPAQ, no significant differences were found in the calculated MET values of family physicians [p>0.05]. This indicates that gender does not influence family physicians' physical activity scores.

According to Table 5, it has been statistically confirmed that family physicians with a BMI value below 25 kg/m² shared more information with patients about exercise intensity and weekly exercise frequency compared to those with a BMI value above 25 kg/m² [p<0.05]. It has been statistically confirmed that family physicians with a BMI value above 25 kg/m² have more knowledge about the Ministry of Health's exercise recommendations compared to those with a BMI value below 25 kg/m² [p<0.05]. According to the IPAQ, no significant differences were found in the MET values of family physicians [p>0.05]. This finding indicates that body mass

index values, which are used to determine whether body weight is appropriate for health, have no effect on physicians' physical activity scores.

It has been statistically confirmed [$p<0.05$] that family physicians who do not smoke do not consider smoking to be an obstacle to providing exercise counselling, as it may lead to a change in patients' behaviour compared to those who do smoke. According to the IPAQ, while a significant difference was found in the calculated weekly moderate physical activity values of family physicians [$p<0.05$], no significant differences were found in all other MET values [$p>0.05$] [Table 5]. This situation indicates that non-smoking family physicians have a significantly higher rate of moderate physical activity levels than smokers.

DISCUSSION

This study, which investigated the physical activity levels as well as the knowledge and attitudes of family physicians in Mardin province regarding exercise prescription, included a total of 87 participants. The data obtained from questionnaires addressing demographic characteristics were analyzed, and the results were interpreted in relation to existing findings in the literature.

Family physicians have a significant advantage in exercise prescription practices due to their role as the first point of contact for individuals within the healthcare system, their ability to directly access their patients' medical history, and their capacity to establish long-term patient-doctor relationships. This position makes them key actors in the effective delivery of preventive healthcare services. However, studies conducted in Turkey have revealed that although family doctors have theoretical knowledge about exercise prescriptions, they are often insufficient in reflecting this knowledge in daily practice [24]. Parallel to this, it has been observed that family physicians' physical activity levels are mostly low, with factors such as work intensity and lack of time being decisive in this trend [25]. This situation may reduce the effectiveness of preventive healthcare services due to the negative impact on physicians' physical activity counselling practices. All these findings are thought to reflect the problem of the current level of knowledge not being sufficiently reflected in practice and, related to this, deficiencies in training, time and systemic support.

Kılıç's [2023] study conducted with 250 family physicians in Mardin province showed that family physicians' attitudes towards physical activity could vary depending on their health beliefs related to exercise. It was reported that physicians' attitudes towards exercise would develop positively, particularly if the intensity of their work environment decreased and opportunities for social support increased. Furthermore, the study indicated that factors such as income status and perceived health status affect exercise health beliefs, suggesting that physicians' personal characteristics influence their attitudes

and belief levels, and that this effect may directly or indirectly shape their prescribing behaviour [26]. Along with this finding, the current study also suggests that reducing smoking and encouraging regular exercise could shape prescribing practices through all these interactions.

In the study by Sarısaltık et al. [2023], it was determined that 45% of 80 family physicians working in FHCs in Istanbul had low levels of physical activity, while 35% had moderate levels. The study emphasised that the intense work pace and time constraints not only reduced the physicians' individual physical activity levels but also negatively affected the frequency of physical activity counselling. This situation may be closely related to both the physicians' own lifestyle behaviours [e.g., physical activity habits] and their counselling processes for patients [25]. In the present study, it was found that 82.8% of family physicians working in Mardin engaged in moderate physical activity, while 17.2% engaged in high levels of physical activity. This finding does not fully correspond with the literature reporting that physicians working in metropolitan areas with high population density have lower levels of physical activity. This difference may be attributed to factors such as time management, ease of transportation, low cost of living, and relatively low workload in smaller cities like Mardin, which may play a supportive role in physical activity. In this context, it can be alleged that physicians' physical activity behaviours are closely related not only to individual preferences but also to the environmental and structural conditions in which they work. Therefore, it is thought that initiatives to increase exercise counselling should not only focus on knowledge levels but should also be addressed with a holistic approach that takes into account physicians' living and working conditions.

In Uçar's [2023] study conducted with 253 family physician assistants, it was found that physicians who received training on prescribing exercise in the specialist training curriculum tended to provide exercise counselling and prescribe exercise to their patients. It was noted that the number of exercise prescriptions issued increased with the physicians' age range, years of service in medicine, and the number of patients examined daily. Furthermore, it was reported that there was a negative correlation between exercise counselling and disability, and a positive correlation between knowledge level and attitude towards prescribing exercise [10]. Similarly, in the present study, it was observed that specialist family physicians provided exercise counselling to their patients and tended to prescribe exercise.

In a cross-sectional study conducted in the UK involving 181 primary care health professionals, examining PA promotion practices and the factors influencing these practices, it was noted that the majority of healthcare providers routinely gave PA recommendations and felt confident in doing so.

This finding was consistent with previous research, which emphasized that physician attitudes play a decisive role in counseling behaviors [27]. Another cross-sectional study targeting physicians working in all primary care centers in Qatar examined the extent of physical inactivity among 306 physicians and its impact on counseling practices. Accordingly, it was reported that the low number of physicians who correctly recalled current PA guidelines and the rare implementation of routine assessments with behavior change support limited the quality and specificity of recommendations [28]. Time constraints emerged as the biggest obstacle, particularly for general practitioners, while the involvement of physiotherapists and liaison staff could increase the capacity to promote PA. In this regard, it has become necessary to strengthen both educational and system-level resource and support mechanisms to increase the effectiveness of PA counseling in primary care.

In Aytekin's [2020] study conducted with 256 cardiologists, it was suggested that counselling on physical activity was predominantly verbal, with limited use of written prescriptions. The main reasons for not providing exercise prescriptions were cited as limited consultation time and low perceived professional competence [29]. In the present study, it was observed that male family physicians in particular were more inclined to provide exercise counselling and could allocate more time to this process. The relatively higher patient potential of cardiologists compared to family physicians and the lack of adequate training on exercise prescription during the specialisation training process are considered to be among the determining factors in this observed difference.

Reviewing studies conducted on different occupational groups in the literature, Abanoz [2018] reported that among 81 sedentary women aged 40–60, higher physical activity levels were associated with lower BMI values [30]. In another study, which determined the physical activity levels of 286 teachers from different branches and investigated the relationship between gender, age, BMI values, and physical activity levels, it was stated that both female and male teachers had low physical activity levels and, based on this, teachers were not physically active at a sufficient level [31].

It is of great importance for family physicians to view physical activity as a medical intervention tool and to be trained accordingly. It is suggested that improving access to sports and health facilities and providing doctors with effective support tools could significantly enhance exercise prescription practices. Furthermore, it has been found that when conditions conducive to physical activity are created for the provision of healthcare services, patients also participate in exercise programmes [32, 33, 34]. Furthermore, the exercise prescription approach is supported globally under the 'Exercise Is Medicine [EIM]' programme. According to

this programme, physicians are expected to assess the physical activity level of each patient during every consultation and provide counselling through brief interventions if necessary [35]. In this regard, family physicians who prescribe exercise have been found to achieve beneficial changes in their patients' physical activity levels. Specifically, in the PEPAF "Experimental Program for Physical Activity Promotion" study conducted in Spain, significant increases in weekly exercise amounts were reported among patients who received exercise prescriptions [36].

CONCLUSION

According to the findings, family physicians actively working in FHCs who reported moderate levels of physical activity identified lack of time as the primary barrier to providing physical activity counselling. It was also found that male specialist family physicians who do not smoke provide more exercise counselling to their patients.

In light of the research findings, assessing the current situation regarding family physicians' physical activity levels and counselling practices will enable the development of new strategies to increase the effectiveness of preventive health services. These strategies can improve physicians' health and counselling practices, thereby serving as a positive role model for patients. It is also thought that the results could be generalized if the research group were selected from a more balanced and larger sample size across subgroups such as gender and expertise. In addition, within the scope of primary care, family physicians can develop programs to educate and guide their patients on physical activity.

LIMITATIONS

This study has some limitations. Firstly, while the sample size was sufficient for statistical analysis, more family doctors could have been reached if patient examination densities had not been so high. Potential confounding factors such as the type of exercise/physical activity, the public subgroup, and the number of patients seen daily by family physicians may have affected the results. Secondly, since data in cross-sectional designs are collected at a single point in time, even if a relationship is observed between two variables, it is impossible to determine which one causes the other. From this perspective, relationships identified due to cross-sectional design do not indicate causality. Furthermore, since physical activity levels and exercise prescription practices were assessed based on self-reporting, potential response biases such as social desirability and recall bias may affect the accuracy of the data. Thirdly, although some variables were controlled for in the study, the relationship between MET values and unmeasured factors may also have influenced MET values but could not be assessed.

Ethics Committee Approval: Ethical approval for the study was

obtained and the study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. This study was approved by the Scientific Research and Publication Ethics Committee of Mardin Artuklu University [Date: 2024-06-06, Approval Number: 145750].

REFERENCES

- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126–31.
- Petrella RJ, Cunningham DA, Nichol PM, Paterson DH. Effects of regular physical activity on left ventricular filling in the elderly. *Cardiol Elderly.* 1996;4:201–6.
- Andersen LL, Christensen KB, Holtermann A, et al. Effect of physical exercise interventions on musculoskeletal pain in all body regions among office workers: A one-year randomized controlled trial. *Man Ther.* 2010;15(1):100–4.
- World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>
- AlMarzooqi MA, Saller F. Physical activity counseling in Saudi Arabia: A systematic review of content, outcomes, and barriers. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):16350.
- Wattanapisit A, Tuangratananon T, Thanamee S. Physical activity counseling in primary care and family medicine residency training: A systematic review. *BMC Med Educ.* 2018;18(1):159.
- Kaya Noğay AE, Özen M. Birinci basamak için fiziksel aktivite anketinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Konuralp Med J.* 2019;11(1):1–8.
- Pasanen S, Halonen JJ, Pulkkinen A, et al. Contexts of sedentary time and physical activity among ageing workers and recent retirees: Cross-sectional GPS and accelerometer study. *BMJ Open.* 2021;11(5):e042600. doi:10.1136/bmjopen-2020-042600
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology: Nutrition, energy, and human performance. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Uçar AT. Aile hekimliği asistanlarının fiziksel aktivite durumları ve egzersiz reçetesi düzenleme konusundaki bilgi tutum ve davranışları [Uzmanlık tezi]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi; 2023.
- Hazır T, Kin İşler A, Gören Köse M, Atabey C, Coşkun B, Esatbeyoğlu F. Validity of SenseWear Pro3 armband to estimate MET system and resting metabolic rate. *Hacettepe J Sport Sci.* 2017;28(3):130–6.
- Morris C, Myers J, Froelicher V, Kawaguchi T, Ueshima K, Hidge A. Nomogram based on metabolic equivalents and age for assessing aerobic exercise capacity in men. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(1):175–82.
- Kurdak H, Özcan S. Aile hekimliğinde sağlıklı bireyler için fiziksel aktivite danışmanlığı. *Klin Tıp Aile Hekim Derg.* 2017;9(2):43–7.
- Coughlan D, Saint-Maurice PF, Carlson SA, Fulton J, Matthews CE. Leisure time physical activity throughout adulthood is associated with lower Medicare costs: Evidence from the linked NIH-AARP diet and health study cohort. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2021;7(1):e001038. doi:10.1136/bmjsem-2021-001038
- Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25(53):1–72. doi:10.1111/sms.12581
- Sallis RE. Exercise is medicine and physicians need to prescribe it! *Br J Sports Med.* 2009;43(1):3–4. doi:10.1136/bjsem.2008.055525
- Florindo AA, Mielke GI, Gomes GAO, et al. Physical activity counseling in primary health care in Brazil: A national study on prevalence and associated factors. *BMC Public Health.* 2013;13:794. doi:10.1186/1471-2458-13-794
- Guerra PH, Soares HF, Mafra AB, et al. Educational interventions for physical activity among Brazilian adults: Systematic review. *Rev Saude Publica.* 2021;55:110. doi:10.11606/s1518-8787.2021055003236
- Akçer ME. Hekimlerin egzersiz reçetelendirilmesi hakkındaki bilgi ve tutumlarını ölçme [Uzmanlık tezi]. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381–95. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
- Albayrak Ş, Öner C, Çetin H, Güner AE, Şimşek EE. İstanbul ili Şile ilçesinin kırsal ve kentsel bölgelerinde yaşayan 18-65 yaş arasındaki bireylerin fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi. *Spor Performans Araştırmaları Dergisi.* 2021;12(1):61–71. doi:10.17155/omuspd.767008
- Sağlam M, Ankan H, Savaş S, İnce Dİ, Boşnak Güçlü M, Karabulut M, Tokgözoğlu E. International Physical Activity Questionnaire: Reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills.* 2010;111(1):278–84. doi:10.2466/06.08.PMS.111.4.278-284
- Mayers A. Introduction to statistics and SPSS in psychology. Pearson Education; 2013.
- Kurdak H, Topuz AN. Active life and exercise. In: Mevsim V, İşcan G, editors. Yaşam tarzı tıbbı. 1st ed. Türkiye Klinikleri; 2025. p. 18–23.
- Sansaltık A, Yılmaz AS, Alibaş BA, Seyhan E, Zümbül N, Polat Z, et al. Aile hekimlerinde fiziksel aktivite düzeyleri ve fiziksel aktivite danışmanlığı uygulamaları. *J Turk Fam Physician.* 2023;14(1):17–29. doi:10.15511/tjftp.23.00117
- Kılıç F. Birinci basamak hekimlerinin egzersiz sağlık inançları ve spora ilişkin tutumları nelerdir? In: Eskiyecek CG, editor. Akademisyen Kitabevi A.Ş.; 2023.
- Osinaik J, Copeland RJ, Myers A, Hardcastle SJ. Physical activity promotion practice within primary care: A cross sectional survey of primary care health professionals in England. *BMJ Open.* 2025;15(7):e093632. doi:10.1136/bmjopen-2024-093632
- Alyafei M, Alchawa M, Farooq A, Selim N, Bougmiza I. Physical activity among primary health care physicians and its impact on counseling practices. *Biomed Hub.* 2023;8(1):31–41. doi:10.1159/000530085
- Aytemkin D. Kardiyoloji uzmanlarının egzersiz alışkanlıklarının egzersiz reçetesi vermesine etkisi [Doktora tezi]. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
- Abanoz Eİ. Sedanter kadınların fiziksel aktivite değerleri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Kilis 7 Aralık Univ BES Bilim Derg.* 2018;2(2):37–41.
- Şanlı E, Atalay Güzel N. Öğretmenlerde fiziksel aktivite düzeyi - yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi ilişkisi. *Gazi BESBD.* 2009;14(3):23–32.
- Franklin BA, Eijssvogels TMH, Pandey A, Quindry J, Toth PP. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and cardiovascular health: A clinical practice statement of the American Society for Preventive Cardiology Part II. *Am J Prev Cardiol.* 2022;13:100425. doi:10.1016/j.ajpc.2022.100425
- Weng Q, Goh SL, Wu J, et al. Comparative efficacy of exercise therapy and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol for knee or hip osteoarthritis: A network meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2023;57(15):990–6. doi:10.1136/bjsports-2022-105898
- Hagiu DP, Entemeyer L, Falcon A. Physical activity prescription in general practice in France: Where do we stand? A cross-sectional study. *BMC Prim Care.* 2025;26:107. doi:10.1186/s12875-025-02815-z
- Sallis RE. Exercise is medicine: A call to action for physicians to assess and prescribe exercise. *Physician Sportsmed.* 2015;43(1):22–6. doi:10.1080/00913847.2015.1001938
- Grandes G, Sanchez A, Sanchez-Pinilla RO, Torcal J, Montoya I, Lizarraga K, et al. Effectiveness of physical activity advice and prescription by physicians in routine primary care: A cluster randomized trial. *JAMA Intern Med.* 2009;169(7):694–701. doi:10.1001/archinternmed.2009.2

D Vitamini Test İstemlerinin Değerlendirilmesinde Akılcı Laboratuvar Yaklaşımı

Rational Laboratory Approach in the Evaluation of Vitamin D Test Requests

Ahmet ESENDEMİR¹, Canan TOPÇUOĞLU², Turan TURHAN³, Tuba BATUR⁴, Selamet ELARSLAN⁵.

Antalya Atatürk State Hospital Medical Biochemistry Department¹, Ankara Etlik City Hospital Medical Biochemistry Department², Ankara Bilkent City Hospital Medical Biochemistry Department³, Mardin Training and Research Hospital Medical Biochemistry Department⁴, Antalya Training and Research Hospital Radiology Department⁵

Abstract

Objectives: Minimum test repeat intervals have been determined in various national guidelines under the name of Rational Laboratory Use to reduce unnecessary test requests within evidence-based medical practices. The aim of this study is to investigate how much of the popular and costly Vitamin D [25(OH)D Cholecalciferol] test requests are unnecessary according to three retrospective research appropriate criteria in the guideline, and to evaluate their impact in terms of cost.

Materials and methods: A retrospective study was conducted on 25(OH)D test requests from Ankara Numune Training and Research Hospital between January 2013 and December 2017. Evidence-based guidelines were used to determine minimum test repeat intervals (MRI) and categorize the tests as appropriate or unnecessary according to three recommendations. The number of patients, test requests, repeated tests, and their associated costs were evaluated.

Results: The analysis of 233,077 Vitamin D [25(OH)D] tests conducted over five years revealed a significant increase in test requests, highlighting the need for rational laboratory practices. From 2013 to 2017, the proportion of unnecessary repeat tests, based on established guidelines, reached approximately 10%, leading to considerable resource and cost implications. Key findings include: In 2013, the number of test requests was 18,193. Despite no significant change in the prevalence of vitamin D deficiency, this number increased steadily to 64,245 in 2017. Approximately 28.6% of total tests consisted of repeat requests, and 34.6%, 25.1%, and 9.7% of these were considered unnecessary according to three different guideline or study recommendations. The estimated financial impact of inappropriate tests was calculated to approximately 10% of the total expenditure on Vitamin D tests, reaching a level of around 3.5 million TL.

Conclusion: The significant increase in 25(OH)D test requests over the study period highlights the need for rational laboratory use. A large proportion of repeated tests were found to be unnecessary, contributing to increased costs and potential patient risks. The implementation of evidence-based minimum test repeat intervals may help reduce unnecessary testing and associated costs.

Keywords: Minimum Test Repeat Interval (MRI), Test Repeat Intervals, Inappropriate Testing: Vitamin D, repeat testing, Rational Laboratory Utilization

Özet

Amaç: Kanıta dayalı tıbbi uygulamalar dahilinde uygunsuz test istemlerinin azaltılması için Akılcı laboratuvar kullanımı adı altında çeşitli ülkelerin ulusal rehberlerinde yer alan minimum test tekrar aralıkları belirlenmiştir. Bu rehberlerdeki kriterlerden retrospektif araştırmaya uygun 3 öneriye göre popüler ve maliyetli olan Vitamin D [25(OH)D Kolekalçiferol] test istemlerinin ne kadarının uygunsuz olduğu ve maliyet açısından etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2013 ile Aralık 2017 arasında yapılan 25(OH) D test istemleri üzerinde retrospektif bir çalışma gerçekleştirildi. Kanıta dayalı kılavuzlar kullanılarak minimum test tekrar aralıkları (MTTA) belirlendi ve testler üç öneriye göre uygun veya uygunsuz olarak kategorize edildi. Hastaların sayısı, test istemleri, tekrarlanan testler ve bunların ilişkili maliyetleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: 5 yıl boyunca gerçekleştirilen 233.077 D vitamini [25(OH)D] test sayılarının analizi, test istemlerinde giderek veya yıllara içinde belirgin bir artış olduğunu ve bu durumun akılcı laboratuvar uygulamalarına duyulan ihtiyacı vurguladığını ortaya koymuştur. 2013'ten 2017'ye kadar, belirlenmiş kılavuz veya çalışmalara göre uygunsuz tekrar testlerinin oranı yaklaşık %10'a ulaşmış ve bu durum, önemli kaynak ve maliyet etkilerine yol açmıştır. Ana bulgular şunlardır: 2013 yılında 18.193 olan test istem sayısı, D vitamini eksikliği prevalansında belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen 2017 yılında 64.245'e yükselmiştir. Toplam testlerin yaklaşık %28,6'sını tekrar testler oluşturmuş olup, bu testlerin %34,6'sı, %25,1'i ve %9,7'si, üç farklı kılavuz/çalışma önerisine göre uygunsuz olarak değerlendirilmiştir. Uygunsuz testlerin tahmini finansal etkisinin, toplam D vitamini testi harcamalarının yaklaşık %10'una denk gelen 3,5 milyon TL düzeyi olacağı hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışma süresi boyunca 25(OH)D test isteklerindeki önemli artış, rasyonel laboratuvar kullanımının gerekliliğini vurgulamaktadır. Tekrarlanan testlerin bir kısmının uygunsuz olduğu bulunmuş olup, artan maliyetlere ve potansiyel hasta risklerine katkıda bulunmaktadır. Kanıta dayalı minimum test tekrar aralıklarının uygulanması, uygunsuz testlerin ve ilişkili maliyetlerin azaltılmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Minimum Test Tekrar Aralığı, Test Tekrar Aralıkları, Uygunsuz Test İstemleri: D Vitamini, Tekrar Test İstemleri, Akılcı Laboratuvar Kullanımı

*Corresponder author: Ahmet ESENDEMİR, Antalya Atatürk State Hospital Medical Biochemistry Department, Antalya, TURKEY.

Received: 02/12/2024

Accepted: 08/09/2025

Published Online: 30/12/2025

Cite this article: Esendemir A, Topcuoglu C, Turhan T, Batur T, Elarslan S. Rational Laboratory Approach in the Evaluation of Vitamin D Test Requests. Turk J Health S. 2025;6:3: X-X. <http://dx.doi.org/10.29228/tjhealthsport.79634>



GİRİŞ

D vitamini, steroid yapıda bir prohormon olup vücutta kalsiyum-fosfor dengesinin düzenlenmesi, kemik sağlığı, bağışıklık sistemi fonksiyonları ve hücrel proliferasyon gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynar. İki temel formu bulunur: bitkisel kaynaklı ergokalsiferol (vitamin D₂) ve hayvansal kaynaklı kolekalsiferol (vitamin D₃). Bu formlar biyolojik olarak inaktif olup, karaciğerde 25-hidroksilasyon ile 25(OH)D₃ (kalsidiol) formuna dönüştürülür. Kalsidiol, sirkülasyondaki en bol ve en stabil D vitamini türevidir olduğundan, vücut D vitamini durumunun değerlendirilmesinde altın standart belirteç olarak kabul edilir [1, 2]. Böbreklerdeki 1 α -hidroksilasyon ile kalsidiol, en aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D₃ (kalsitriol) formuna dönüşür. Ancak kalsitriol düzeyleri hızlı değişkenlik gösterdiğinden, genellikle eksiklik ya da yeterlilik değerlendirmesinde tercih edilmez [3].

Klinik uygulamalarda D vitamini eksikliğini gidermek ve bazı endokrinolojik ya da nefrolojik hastalıkları tedavi etmek amacıyla çeşitli D vitamini formları ilaç ya da takviye olarak kullanılmaktadır. Yetersizlik durumlarında kolekalsiferol ve ergokalsiferol, genellikle oral takviye şeklinde ve ilk tercih olarak; kalsitriol ve alfakalsidiol gibi aktif formlar ise, özellikle kronik böbrek yetmezliği, hipoparatiroidizm veya raşitizm gibi durumlarda tedavi amaçlı reçetelenir [4]. Bu nedenle, laboratuvarlarda hangi D vitamini türevinin ölçüldüğü ve bunun hangi klinik duruma yönelik olduğu büyük önem taşır. Günümüzde çoğu klinik laboratuvar, yüksek duyarlılığa sahip LC-MS/MS (Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry) ya da immünokimya temelli otoanalizör sistemleriyle serum/plazma 25(OH)D düzeylerini ölçmeyi tercih etmektedir [5]. Bu tercih, hem farmakolojik takibin sağlıklı yapılabilmesini hem de eksiklik veya toksisite durumlarının güvenilir şekilde tespit edilmesini mümkün kılar.

D vitamini yetersizliği, günümüzde yüksek prevalans nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamini eksikliğinin otoimmün, metabolik, enfeksiyöz ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili olabileceğini göstermektedir [6]. Bu nedenle, D vitamini istem sayısı, dünya genelinde olduğu gibi Türkiye’de de artmaktadır.

Klinik karar süreçlerinde, hastaların klinik bulguları, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri önemli bir rol oynamaktadır [7, 8]. Literatürde yapılan çalışmalar ve Avrupa’nın çeşitli ülkelerindeki sağlık komiteleri tarafından gerçekleştirilen araştırmalar, laboratuvar testlerinin tanı ve tedavideki öneminin %60-70 arasında olduğunu göstermektedir [9, 10]. Bununla birlikte, uygunsuz istenen testlerin yaygınlığı üzerine yapılan bilimsel çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, uygunsuz istenen testlerin

oranının %25-40 arasında olduğunu ve bu durumun, hastalarda endişe ve huzursuzluğa neden olduğu gibi, gereksiz ileri araştırmalara ve sağlıkta maliyet artışlarına yol açtığını belirtmektedir [11-14]. Ayrıca, fazla test istemlerinin hastanın klinik durumunda değişiklik yapmayacağını gösteren çalışmalar da mevcuttur [15, 16]. Bu kapsamda, uygunsuz test; klinik gereklilik olmadan yinelenen veya uygunsuz sıklıkta yapılan testler “fazla istem”, hastanın klinik durumunun değerlendirilmesini güçleştirecek ölçüde yapılmayan testler ise “eksik istem” olarak tanımlanmaktadır. Her iki durum da laboratuvar kaynaklarının etkin kullanımını olumsuz etkilemekte ve akılcı test istemi yaklaşımının önemini ortaya koymaktadır.

Testlerin, hasta tanı ve takibinde kullanımının fayda sağlamayacağı durumlarda uygunsuz istenmesi, maliyet artışının yanında zaman ve işgücü kaybına, hastaların uygunsuz müdahalelere maruz kalmasına ve gerçek hastalıkların yoğunluk nedeniyle gözden kaçabilmesine yol açmaktadır. Bu nedenle, minimum tekrar test aralıkları (MTTA) kavramı önem kazanmaktadır. MTTA, testin özelliklerine ve klinik duruma dayanarak, bir testin tekrarlanmasıyla önce geçmesi önerilen asgari süre olarak tanımlanır. MTTA üzerine yapılan orijinal çalışmalar, Klinik Biyokimya ve Laboratuvar Tıp Derneği’nin (ACB) desteğiyle gerçekleştirilmiş ve 2013 yılında yayınlanan çalışmaların ardından literatüre girmiştir [17-19].

Literatürde, D vitamini eksikliği için tedavi önerileri bulunmaktadır [20-22]. Uygunsuz D vitamini ölçümlerini azaltmak amacıyla kanıta dayalı rehberler geliştirilmiştir. Bu rehberler, belirli hastalık gruplarında D vitamini ölçülmesini önermektedir. 2002’de Kanada’da osteoporoz tanı ve takibi için uygulanan kılavuzun “Uygunsuz Analit tanımları” listesinin yer aldığı tablo 1’de D vitamini sonucuna bakılmaksızın 3 ay içinde tekrarlanan veya yılda 2’den fazla tekrarlanan istemlerin uygunsuz olduğunu belirtmektedir [18, 23, 24].

2015 yılında Kanada’da yapılan ve uygunsuz test istemlerinin araştırıldığı çalışmada D vitamini düzeyleri normal seviyelerde ise 1 yıl içerisinde tekrarı önerilmemektedir: Test tekrarının birincil nedeni daha yüksek D vitamini düzeyine ulaşabilmek için takviyenin izlenmesidir [25].

2013 yılında “The Association for Clinical Biochemistry & Laboratory Medicine (ACB)” kuruluşunun Ulusal Minimum Test Tekrar Aralığı adlı raporunda D vitamini için birkaç öneride bulunmuştur. Bu önerilere göre, D vitamini eksikliğini düşündüren klinik bulgular yoksa test tekrarına gerek yoktur (REF-B5). Klinik endikasyona bakılmaksızın ergokalsiferol veya kolekalsiferol tedavisi gören ve bazal D vitamini konsantrasyonu yeterli (>30 ng/mL serum) olan, çölyak ve Crohn hastalığı gibi durumları olmayan hastalarda test tekrarı önerilmemektedir (REF-B6). Klinik endikasyona bakılmaksızın ergokalsiferol veya kolekalsiferol tedavisi gören, bazal D vitamini düzeyi düşük (< 30 ng/mL serum) ve

D vitamini emilimini olumsuz yönde etkileyecek herhangi bir durumu olan hastalarda 3-6 aylık aralıklarla test tekrarı önerilir (REF-B7). Kalsitriol veya al fakalsidiol tedavisi alan hastalarda ise, D vitamini testinin istenmesine gerek yoktur (REF-B8) [26].

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, 17.08.2015 tarih ve 23824201/000/622 sayılı “Bazı laboratuvar testlerinin kullanımına yönelik etkinlik ve verimlilik çalışması” genelgesi ile laboratuvar hizmetlerinde uygulanacak esasları tanımlamıştır. Bu doğrultuda, her hastanenin kendi bünyesinde bir bilimsel komisyon kurarak, bakanlıkça belirlenen bazı değişikliklerin yapılmasını ve klinisyenlere herhangi bir kısıtlama getirmeden laboratuvar tüketimlerinin takip ve analiz edilmesini istemektedir [27]. Aynı zamanda, T.C. Sağlık Bakanlığı Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanlığı tarafından 06/03/2018 tarihinde “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi” kapsamında, sağlık hizmet sunucularında hastaya doğru tanı konulmasını sağlamak, test sonuçlarının klinik yararlılığını arttırmak ve test istemlerinin maliyet etkili olarak sürdürülebilmesi amacıyla tıbbi laboratuvarlardan uygunsuz istenen test sayısını azaltıcı faaliyetleri düzenleyen “Akılcı Test İstem Prosedürü” yayınlanmıştır [28].

Uygunsuz test istemlerinin azaltılması, sağlık hizmetlerinde maliyetin düşürülmesine, hastaların uygunsuz müdahalelerden korunmasına ve gerçek hastalıkların daha etkin şekilde teşhis edilmesine katkı sağlamaktadır. Bu doğrultuda, minimum tekrar test aralıklarının (MTTA) belirlenmesi ve uygulanması büyük önem taşımaktadır. Uygun test tekrar aralıklarının belirlenmesi sayesinde, klinik açıdan anlamlı değişiklik saptanamayan ve uygunsuz yapılan testlerin sayısı azaltılabilir.

Bu çalışma, ülkemizde D vitamini test istem sıklığındaki artışı değerlendirerek, mevcut durumun belirlenmesini ve uygunsuz test istemlerinin akılcı laboratuvar kullanımı açısından incelenmesini amaçlamaktadır. Ayrıca literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılarak, ülkemize özgü test istem sıklığı ve uygunsuz test istem oranları konusunda farkındalık oluşturmak ve sağlık politikalarına ve klinisyenlere veri desteği sağlamak hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Veri Kaynağı:

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlandı ve veriler, Ocak 2013 - Aralık 2017 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran hastalardan elde edildi. Veriler, hasta sayıları ve biyokimya test sayılarına ait bilgilerin bulunduğu FONET laboratuvar işletim sistemi istatistik modülünden alındı.

Veri Toplama:

Çalışmada kullanılan veriler, 25-Hidroksi vitamin D testine ait test çalışma sayılarıdır. Bu sayılar, 2013 yılı Ocak ayından

başlayarak 2017 yılı Aralık dönemine kadar aylık olarak laboratuvar işletim sistemi üzerinden elde edilip Microsoft Excel formatında kaydedilmiştir.

Yöntem ve cihazlar yıllar içerisinde değişmedi (ROCHE COBAS E601/6000 ve Beckman Coulter DXI800) ve yöntem olarak sırasıyla ECLIA ve immunoenzimatik CLIA kullanıldı.. Serumdan 25- Hidroksivitamin D3 ve D2 toplamı ölçüldü. Yöntem Vitamin D total testi için, D3 vitamini ve D2 vitaminini bağlamak için yakalama proteini olarak bir D vitamini bağlayıcı protein (VDBP) kullanır. 24,25-dihidroksivitamin D'ye karşı çapraz reaksiyon, spesifik bir monoklonal antikor tarafından engellenir.

Dışlama kriterleri olarak; gebeler, osteoporoz, > 65 yaş, malignitesi olanlar, kırık, düşme, nöropsikiyatrik hastalıklar eklendi. D vit eksikliği dışında Ca metabolizmasını etkileyen faktörler (diyet, genetik, mevsimsel hormonal değişiklikler, glukokortikoid kullanımı, renal- tiroid- paratiroid hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları vb.) incelenmedi çünkü amaç hastalardan istenen D vitamini testin intervalleri ve ne kadarının uygun olup olmadığı amaçlandı.

İstatistiksel Analiz: Tüm veriler, Microsoft Excel ve IBM SPSS Statistics v22.0 programları ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel analizler kapsamında ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerler hesaplanmıştır.

Yıllara göre hasta sayısı, test istem sayısı, mükerrer test sayısı ve uygunsuz test oranları hesaplanmış; bu oranlardaki yıllık değişimler, kategorik veriler için Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin yıllar içindeki dağılımını karşılaştırmak amacıyla, varsayımsal normal dağılım kabul edilerek tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Güncel NIH kriterlerine göre tanımlayıcı istatistiksel analizler yapılmıştır.

Tablo 1: Serum 25(OH)D Konsantrasyonlarına Göre Klinik Sınıflama (NIH)

25(OH)D nmol/L	25(OH)D ng/L	Sağlık Durumu
< 30	< 12	Ciddi eksiklik
30 - < 50	12 - < 20	Yetersiz
≥ 50	≥ 20	Yeterli
> 125	> 50	Toksik (Özellikle > 150 nmol/L (> 60 ng/L))

Vitamin D testine ait test çalışma sayıları, acil, poliklinik ve yatan hastalar için ayrı ayrı hesaplanmış ve nominal değer olarak 2013 yılı ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca, öneri-1, öneri-2 ve öneri-3 kriterlerine göre uygunsuz test istem sayıları hesaplanmıştır.

Önerilerin Uygulanması:

Uygunsuz istem tanımı, literatürde yer alan klinik rehberlere dayanan üç farklı öneriye göre yapılmıştır:

Öneri-1; Kanada Ontario'da 2002 yılında Osteoporoz Tanı ve Takibi için hazırlanan kılavuz temel alınarak yapılan bir çalışmada, 25(OH)D düzeyine bakılmaksızın, aynı hastaya ait 3 ay içerisinde tekrarlanan veya yılda 2'den fazla yapılan test istemlerinin uygunsuz olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada yalnızca osteoporozlu bireylerle sınırlı olunmamış, genel popülasyona da uygulanabilirlik vurgulanmıştır [18].

Öneri-2; 2015 yılında Kanada'da yapılan başka bir çalışmada, serum 25(OH)D düzeyi normal aralıkta (≥ 75 nmol/L veya ≥ 30 ng/mL) olan bireylerde, testin 1 yıl içerisinde tekrarlanmasının önerilmediği belirtilmiştir. Bu öneri, D vitamini takviyesi alan bireylerde bile kısa aralıklarla test tekrarının uygunsuz olabileceğini vurgulamaktadır [25].

Öneri-3; 2010 yılında yayımlanan Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada adlı klavuzda, yeterli düzeyde D vitamini takviyesi almış bireylerde, serum 25(OH)D düzeyi normal aralıkta (≥ 75 nmol/L veya ≥ 30 ng/mL) ise testin 3-4 aydan daha kısa sürede tekrarlanması önerilmemektedir. Aynı rehberde, osteoporozu olmayan ve D vitamini eksikliği açısından düşük risk taşıyan (örn. Malabsorpsiyon, D vitamini metabolizmasını etkileyen durumlar bulunmayan) sağlıklı bireylerde ise 25(OH)D testi istenmesinin gerekli olmadığı belirtilmiştir [24].

Çalışmada, öneri-1, öneri-2 ve öneri-3 kriterlerine uyularak uygunsuz test istem oranları yıllara göre ayrı ayrı hesaplanmış, yüzdesel dağılımlar raporlanmıştır. Her üç öneriye göre elde edilen yıllık oranlar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığı test edilmiştir.

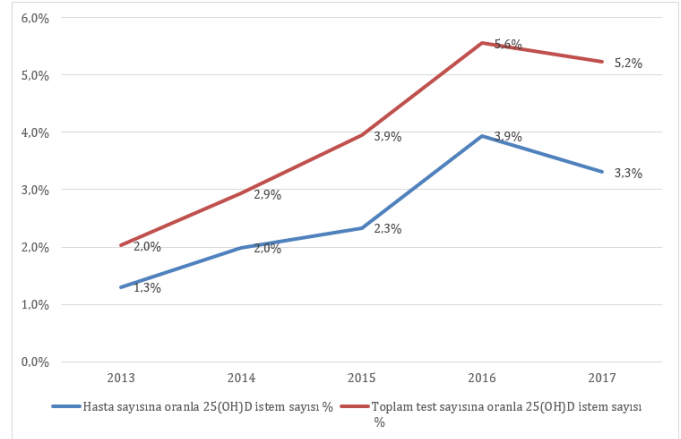
Maliyet hesabı için 01.10.2025 yılı güncel dolar kuru ve Sağlık Uygulamaları Tebliği (SUT)'den 25(OH)D testin işlem puanı baz alınarak temel işlem yapıldı. Her bir testin maliyeti, test sayısı X İlgili yıla ait SUT puanı X ihale birim fiyatı formülü kullanılarak hesaplanmıştır. 2013-2017 yılları arasında 25-Hidroksi Vitamin D SUT işlem puanı sabit 43,00 olarak kalmıştır. 2025 yılı güncel 25-Hidroksi Vitamin D SUT işlem puanı ise 203,18 olarak girilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışma, 2013-2017 yılları arasında ANEAH'ne başvuran hastaların 25(OH)D istem sayıları ve hasta sayıları üzerinden gerçekleştirilmiştir. Şekil 1 ve Tablo 2'de sunulan sonuçlar, hasta sayısı ve 25(OH)D istem sayılarının sürekli artışını

ve önerilere göre uygunsuz istem sayılarının dağılımını göstermektedir.

İstatistiksel verilere göre, 2013 yılından 2017 yılına kadar hasta sayısı ve 25(OH)D istem sayısı sürekli artmaktadır. Ayrıca 25(OH)D testin toplam laboratuvar testleri içerisindeki oranı da artmaktadır (Şekil 1). Yıllara göre toplam hasta sayısına oranla 25(OH)D istem yüzdesi, 2013'ten 2017'ye doğru %1,4'ten %3,5'e yükselerek 2,5 katına çıkmıştır. Bu dönemde toplam 217.754 25(OH)D istemi yapılmış olup, bunların 67.132'si mükerrer istem olarak kaydedilmiştir (Tablo2).



Şekil 1: 25(OH)D testinin toplam laboratuvar testleri içindeki yüzdeleri ve toplam hasta sayısına oranla 25(OH)D istem yüzdeleri.

Şekil 1'de 25(OH)D testinin toplam laboratuvar testleri içindeki yüzdeleri ve toplam hasta sayısına oranla 25(OH)D istem yüzdeleri analiz edildiğinde 2013 – 2016 arasında her iki oranda da belirgin bir artış gösterilmiştir. 2017'de her iki oranda da düşüş, test istem kriterlerinde değişiklikler (burada yapılan, D vitamini testin rutin test istem sayfasından 2. Basamak test istem sayfasına alınmasıydı) yada sağlık politikalarındaki düzenlemelerin etkili olabileceğini göstermektedir.

Tablo 2: Yıllara göre toplam hasta sayısı , 25(OH)D istemleri ve ortalama konsantrasyon değerleri, Mükerrer 25(OH)D test sayıları ve ortalama konsantrasyon değerleri, önerilere göre uygunsuz test istem sayıları.

Yıl	Hasta sayısı	25(OH)D istem sayısı	25(OH)D ortalama (nmol/L)	25(OH)D mükerrer test sayısı	25(OH)D mükerrer ortalama (nmol/L)	Öneri-1 uygunsuz test sayısı	Öneri-2 uygunsuz test sayısı	Öneri-3 uygunsuz test sayısı
2013	1.282.589	18.193	39	8.254	52	1.611	234	101
2014	1.516.323	32.873	44	12.416	55	3.346	813	277
2015	1.694.780	43.044	45	6.540	50	4.034	1.114	377
2016	1.786.230	74.722	44	28.175	55	8.462	2.571	835
2017	1.844.443	64.245	49	11.269	59	6.590	1.254	630

Tablo 2, 2013-2017 yılları arasında kurumumuzda gerçekleştirilen 25(OH)D testi ile ilgili istemlerine ait çeşitli verileri içermektedir. Her yıl için toplam hasta sayısı, D vitamini test istem sayısı, testlerin ortalama düzeyleri (nmol/L), mükerrer test sayısı, mükerrer test ortalamaları (nmol/L) ve literatür destekli 3 farklı öneriye göre uygunsuz test sayıları değerlendirilmiştir. Buna göre;

1. Yıllar içerisinde toplam hasta sayısı ile 25(OH)D test istemi sayısı arasındaki ilişki, gözlenen sıklıklara dayalı çapraz tablo oluşturularak Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Her yıl için test istem sayısı ve istemde bulunulmayan hasta sayısı hesaplanarak 2x5'lik kontenjans tablosu oluşturulmuştur. Analiz sonucunda anlamlılık düzeyi: $p < 0,001$ olarak bulunmuştur. Bu sonuç, yıllara göre hasta sayısındaki artış ile D vitamini test istem sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. D vitamini test istem oranı, hasta artış oranından bağımsız olarak belirgin biçimde artmış, bu durum klinik eğilimlerde veya tanı alışkanlıklarında değişim olabileceğini düşündürmüştür.

2. 25(OH)D test sonuçlarının yıllara göre ortalama serum düzeyleri karşılaştırılmış ve bu değişimin anlamlılığı tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirilmiştir. Hasta bazında bireysel değerler yerine yıllık ortalamalara dayalı, her yıl için ortalamaları temsil eden sentetik veri seti oluşturulmuştur. Buna göre anlamlılık düzeyi: $p < 0.001$ olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, 25(OH)D ortalamalarının her ne kadar klinik kararı değiştirecek düzeyde olmasa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ortalama serum düzeyi 2013 yılında 39nmol/L iken, 2017 yılında 49 nmol/L'ye yükselmiştir. Bu artış, toplum genelinde D vitamini düzeylerinde medikasyona bağlı olarak artmış olabileceğini düşündürmektedir.

3. Mükerrer istem, çalışmamızda bir hastaya ait ilk 25(OH)D düzeyi ölçümünün ardından, aynı hasta için takip eden dönemlerde yapılan diğer tüm 25(OH)D testleri olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, aynı hastanın birden fazla kez D vitamini düzeyi analizine tabi tutulduğu durumları kapsar. Analizlerde her bireyin ilk testi "temel (referans) test" olarak kabul edilmiş; daha sonra yapılan tüm testler ise "mükerrer test" sınıfına dahil edilmiştir. Bu yaklaşım, klinik uygulamalarda D vitamini izleminin ne ölçüde tekrarlandığını ve bu tekrarların gerekçelendirilip gerekçelendirilmediğini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Çalışma döneminde mükerrer test istem sayılarında belirgin bir artış gözlemlenmiştir. 2013 yılında 8.254 olan mükerrer test sayısı 2017 yılında 11.269'a ulaşmıştır. Mükerrer testlerdeki ortalama D vitamini düzeyi de aynı dönemde 52 nmol/L'den 59 nmol/L'ye yükselmiş ve ayrıca üç farklı öneriye göre, uygunsuz test istemi sayılarında da yıllar içerisinde belirgin artış olduğu görülmüştür. Bu bulgular, bazı durumlarda uygunsuz tekrar testlerin yapıldığını, laboratuvar kaynaklarının daha etkin kullanımı konusunda bir

değerlendirme gerektiğini göstermektedir.

Tablo 3: Yıllara ve cinsiyetlere göre toplam 25(OH)D istemlerinin güncel NIH kriterlerine göre konsantrasyon dağılımı % değerleri.

Yıl	Cinsiyet	Ciddi Eksiklik (<30nmol/L)	Yetersiz (30- <50 nmol/L)	Yeterli (≥50 - <125 nmol/L)	Toksik (≥125 nmol/L)
2013	Erkek	8,3%	6,4%	6,1%	0,4%
	Kadın	43,3%	15,4%	17,7%	2,4%
2014	Erkek	6,5%	9,4%	8,0%	0,4%
	Kadın	31,1%	22,5%	19,8%	2,3%
2015	Erkek	8,2%	9,6%	7,9%	0,5%
	Kadın	30,8%	21,2%	19,5%	2,4%
2016	Erkek	9,1%	12,0%	8,3%	0,5%
	Kadın	28,0%	22,1%	17,8%	2,2%
2017	Erkek	6,4%	9,4%	12,1%	0,8%
	Kadın	25,0%	18,7%	24,9%	2,8%

Tablo 3'de genel olarak;

1. Kadın hastalar erkeklere oranla 2,7 kat fazla bulunmuştur. Kadınlarda < 30 nmol/L düzeyinde düşük D vitamini oranları erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Örneğin 2013 yılında kadınlarda bu oran % 43,3 iken erkeklerde % 8,3

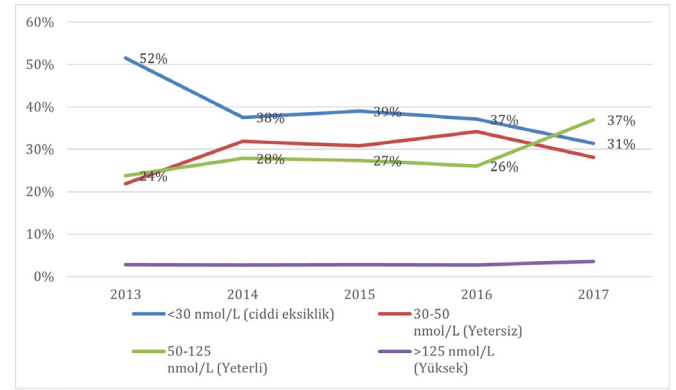
2. Erkeklerde > 125 nmol/L gibi yüksek seviyeler oldukça nadir (% 0,4 - % 0,8), kadınlarda bu oranlar % 2,2 - % 2,8 arasında kalmıştır.

3. Zamanla her iki cinsiyette de < 30 nmol/L seviyesindeki düşük D vitamini yüzdesinde azalma gözlemlenirken, 50 -125 nmol/L seviyesine doğru bir artış eğilimi fark ediliyor (özellikle erkeklerde). Bunun olası sebepleri; yıllar içerisinde D vitamini ile ilgili artan farkındalık ve bilinçlenme, daha yaygın kan testleri ve taramalar, gıda ve ilaç takviyelerinin artması ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi durumlar olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 4 : 25(OH)D test istemlerinin tanılar ve polikliniklere göre dağılımı

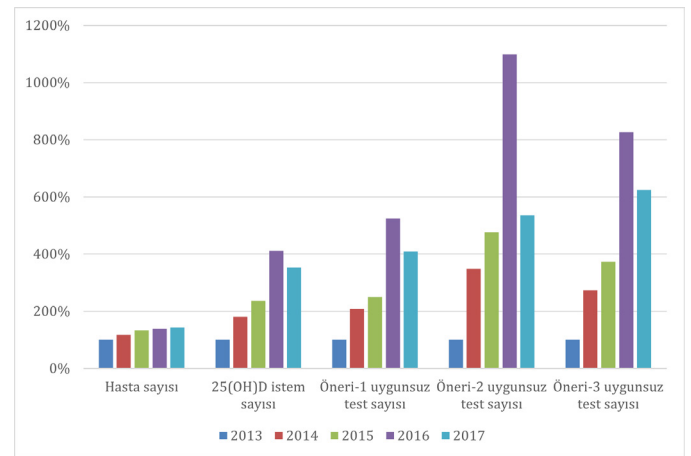
TANILAR		POLİKLİNİKLE	
		R	
Genel muayene	17%	Dahiliye	28%
Endokrin bozukluk	10%	Endokrin	13%
Esansiyel hipertansiyon	4%	FTR	10%
Eklem ağrısı	3%	Aile Hekimliği	8%
Kırgınlık	3%	Nöroloji	6%
Demir eksikliği	3%	Genel Cerrahi	6%
Anemi, diğer	3%	Nefroloji	4%
Kronik böbrek yetmezliği	3%	Dermatoloji	4%
Hipotiroidizm	2%	Pediyatri	2%
Karın ağrısı	2%	Enfeksiyon	2%
Baş ağrısı	2%	Kardiyoloji	1%
Vitamin eksikliği	2%	Hepatoloji	1%
Yakınma	1%	Kadın Doğum Hast.	1%
Hiperlipidemi	1%	Kulak Burun Boğaz	1%
Baş dönmesi	1%	Psikiyatri	1%
Bel ağrısı	1%	Hematoloji	1%
Göğüs ağrısı	1%	Ortopedi	1%
Dispeptik yakınmalar	1%	Radyasyon	1%
Serebrovasküler olaylar	1%	Gastroenteroloji	1%
Diğer	49%	Diğer	5%

Tablo 4 göre genel muayene (%17) en büyük dilimi oluşturuyor. Bu durum, 25(OH)D testi isteminin genellikle rutin kontroller veya genel sağlık değerlendirmesi sırasında yapıldığını gösteriyor. İkinci sırada endokrin bozukluk (%10) yer alıyor ve bu da, D vitamini eksikliğinin hormonal dengesizliklerde önemli bir rol oynadığını düşündürülebilir. Tabloya yansımayan daha az nedenlerden kaynaklanan test istemleri diğer (%49) tanılar grubunda toplanmış. Bu çeşitlilik, D vitamini testinin geniş bir klinik kullanım alanına sahip olduğunu gösteriyor. Dahiliye (%28), Endokrin (%13) ve FTR (%10) polikliniklerinin D vitamini eksikliğine ilişkin farkındalığın ve dolayısıyla test istemlerinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.



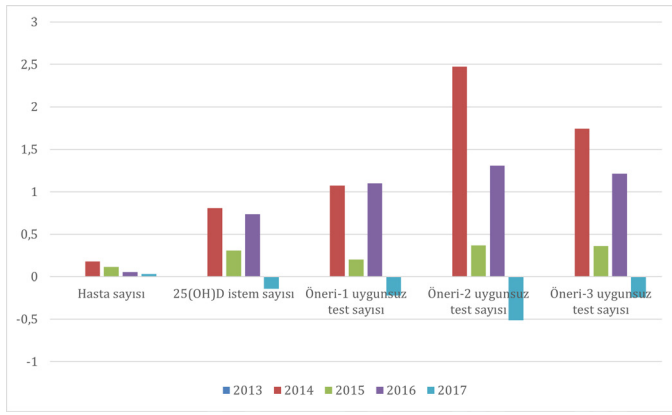
Şekil 2: Yıllara göre 25(OH)D düzeylerinin yüzdeleri.

Şekil 2, yıllara göre 25(OH)D seviyelerinin yüzdelerini göstermektedir. <30 nmol/L (ciddi eksiklik) 2013 yılında %52 gibi yüksek bir oranla en yaygın grup olup, 2017 yılında %31 seviyesine düşmüştür. Bu düşüş, ciddi D vitamini eksikliği yaşayan bireylerin sayısında bir iyileşme olduğunu ve muhtemelen daha fazla teşhis ve tedavi sağlandığını göstermektedir. 30 - 50 nmol/L (yetersiz) kategorisinin artışı, tam iyileşme sağlanmadığını ve bir çok bireyin hala düşük D vitamini seviyelerine sahip olduğunu ortaya koymaktadır. 50 - 125 nmol/L (yeterli) oranında 2013'te % 24'lerden %37'ye yükselmiştir.

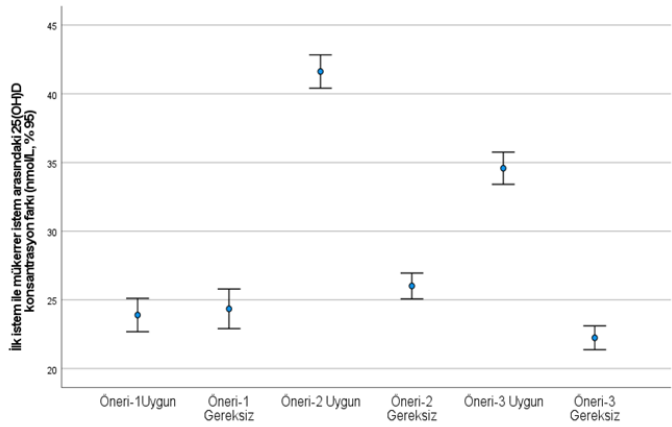


Şekil 3: 2013 yılı ile karşılaştırıldığında yıllara göre hasta sayısı, 25(OH)D vitamin D istem sayısı ve önerilere göre uygunsuz 25(OH)D testi istem sayılarındaki yüzde(%) değişimleri.

Şekil 3, hasta sayısındaki sınırlı artışa rağmen D vitamini test istemlerinde yıllar içerisinde ciddi bir artış olduğunu ve özellikle uygunsuz testlerin oranında çok büyük bir yükselme yaşandığını ortaya koymaktadır. Özellikle Öneri-3'e göre 2013 yılına kıyasen 2017 yılında uygunsuz test istemlerinin %500'leri aşması, sağlık hizmetlerinin optimizasyonu için test istem kriterlerinin yeniden değerlendirilmesini ve daha etkili klinik rehberlerin oluşturulmasını gerektirebilir.



Şekil 4: Bir önceki yıla oranla Hasta sayısı, 25(OH)D istem sayıları ve Öneri 1, 2 ve 3'e göre uygunsuz test istemlerindeki yüzde (%) değişimler.



Şekil 5: Önerilere göre ilk istem ile uygun ve uygunsuz ikinci istemin 25(OH)D düzeylerindeki farkların dağılımı.

Hasta bazında D vitamini ilaç reçetelenip reçetelenmediği veya hangi dozda kullanıp kullanmadığı, varsa hangi kronik hastalıklara sahip olduğu, gece/gündüz vardiya çalışan olup olmadığı, ortalama günışığı maruziyeti gibi kompleks bilgilere sahip olmadığımız için yapılan istatistik çalışmasında farklı gruplar oluşturulmadığından ortalama 25OH vitamin D düzeyleri yakın çıkmıştır. Ancak yine de kanıta dayalı tıp rehberlerindeki öneriler baz alındığında ilk 3 ay içerisinde (Öneri-1) mükerrer olan D vitamini düzeylerinin dağılımı ve ortalaması Öneri-2 ve Öneri-3'ten anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da bize 3 ay içerisinde yapılan mükerrer test sonuçlarının bir sonraki klinik düzeye ulaştıracak kadar yüksek olmadığını göstermektedir (Şekil 6).

TARTIŞMA

Bu araştırma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde klinisyenler tarafından istemi olan ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışılan 5 yıllık toplam 233.077 25(OH)D testi üzerinden retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Dünya genelinde kemik hastalıklarıyla beraber kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, otoimmün hastalıklar gibi birçok diğer

hastalıklarla da ilişkisi tespit gösterildiği için D vitaminine olan ilgi yıldan yıla artmıştır. Nitekim İskoçya'da 25(OH)D test sayısı 2008 yılında 18.682 iken 2010 yılında 37.830'a yükselmiş; Londra'daki bir hastanede ise dört yıl içinde 25(OH)D test istemlerinde altı kat artış yaşanmıştır [29]. Birleşik Krallık'taki hemen hemen tüm laboratuvarlarda test istemlerinde her yıl %5 ila %10 arasında bir artış olduğu belirtilmiştir [11]. Benzer şekilde, çalışmamızda 25(OH)D test istemleri 2013 yılında 18.193 iken 2017 yılında 64.245'e ulaşmıştır. Ancak bu artışa rağmen, D vitamini yeterliliği (≥ 50 nmol/L) oranlarında belirgin bir değişim izlenmemiştir. Buna karşılık, ciddi D vitamini eksikliği (< 12 nmol/L) olan bireylerin oranı %52'den %31'e düşmüştür. Bu düşüşte, 2017 yılında hastane STD birimi tarafından yayımlanan raporda belirtildiği üzere, test istem sayısından daha fazla D vitamini reçetesi düzenlenmesinin etkili olduğu düşünülmektedir.

Hastalardan istenen test sayılarını direk olarak etkileyen bir faktör olduğundan çalışmaya dahil edilen ilk yıl ile sonraki yılın hasta sayıları kaydedilmiştir ve yaptığımız çalışmada yıllara göre toplam hasta sayımız da giderek artmıştır ve bu 5 yıllık periyot içerisinde hastaneye başvuran toplam hasta sayısı 8.124.365'tir (Tablo 2). Bu da gösteriyor ki ortalama her 35 hastadan birinde (%2,87) 25(OH)D istemi yapılmıştır. Mükerrer test istemlerine baktığımızda ise toplam 66.654 olduğu görülmektedir, bu da her 3,5 25(OH)D testinden birinin (%28,60) mükerrer test istemi olduğunu göstermektedir ve bu mükerrer testlerdeki uygunsuz test oranları da öneri 1,2 ve 3'e göre sırasıyla %34,6, %11,14 ve %4,31 olarak belirlenmiştir. Ancak 25(OH)D konsantrasyonu ≥ 50 nmol/L olan testlerin içindeki oranları ise sırasıyla %34,6, %25,1, %9,7 olarak belirlenmiştir. Bu durum, özellikle mükerrer test istemlerinin önemli bir kısmının uygunsuz olduğunu ve testlerin uygun şekilde planlanması gerektiğini göstermektedir (Tablo 2). Özetle beş yıllık süre içerisinde çalışılan 233.077 25(OH)D testin 23.032'si (yaklaşık %10'u) uygunsuz test istemlerinden oluşmaktadır.

Klinisyenleri bu kadar fazla test istemine sevk eden etmenlerin başında hasta yoğunluğunun fazla olmasıyla beraber hekimlerin yasal olarak malpraktis davaları ile karşı karşıya kalma endişeleri ve kendilerini bu durumdan koruma istekleri, bir an önce tanının konulması ve tedavinin uygulanması isteği gelir. Ayrıca hekimlerin ilgili teste daha rahat ulaşması ve TAT süresinin kısalması da test sayısını artıran diğer bir neden olduğu düşünülmektedir. Bu durumu 2016 ve 2017 yıllarında 25(OH)D istemlerinde artış ve azalış oranlarında görmekteyiz. 2015 yılı sonuna kadar ANEAH'de 25(OH)D testi dış laboratuvarlarda çalışılırken 2016 yılında merkez laboratuvarında çalışmaya başlanmıştır.

25(OH)D testinin dış laboratuvar test istem sayfasından rutin test istem sayfasına alınması ile uygunsuz istemlerin %75-140 oranında arttığını görüyoruz. 2017 yılında ise ANEAH'nın STD biriminin önerileri doğrultusunda 25(OH)D testi rutin test istem sayfasından 2. basamak testler sayfasına alınmıştır. 2017 yılında bir önceki yıl ile kıyaslandığında Öneri 1,2 ve 3'e göre sırası ile %22, %51 ve %25 oranında azaldığını görmekteyiz (Şekil 5).

Akılcı laboratuvar uygulamalarında bir başka çalışma 2020 yılı Ankara Bilkent şehir hastanesinde gerçekleştirilmiştir ve bir yıl boyunca 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] ve 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)2D] test sonucu analiz edilmiştir. Refleks test algoritması oluşturulmuş ve çalışmanın son ayında 1,25-dihidroksi Vitamin D test isteminin adı 1,25-dihidroksikolekalsiferol olarak değiştirilmiştir. test isminin değiştirilmesi aylık test istem sayısını (-%71.7) düşürmüştür [30]. 25(OH)D istemleri ve uygunsuz istemlerdeki artışlar, laboratuvar testlerinin daha bilinçli ve etkin kullanılması için düzeltici faaliyetlerin planlanması ve uygulanması gerektiğini göstermektedir. Bu doğrultuda, sağlık profesyonellerinin ve hastaların D vitamini eksikliği ve yetersizliği konusunda daha bilinçli olması ve laboratuvar testlerinin uygun endikasyonlara göre kullanılması önemlidir. 25(OH)D test istemlerinin daha verimli ve etkin kullanılması için laboratuvar hizmetleri analiz komisyonları ve Sağlık Teknolojileri Değerlendirme birimleri gibi yapılarla işbirliği içinde çalışılması gerekmektedir.

Bu çalışma, yıllara göre hasta sayısı arttıkça 25(OH)D test istemlerinin de paralel olarak arttığını göstermektedir. Uygunsuz test istemlerine müdahale edilmezse, 2016 yılında 654.742,13 TL olan bu testin bütçe yükü 2025 yılı Temmuz ayı SUT işlem puanı ve dolar kuruyla yaklaşık 35 milyon TL'ye (~1 milyon dolar) çıkacak ve bunun ortalama %10'u 3,5 milyon TL'si (~100 bin dolar) uygunsuz test istemleri olacaktır. Toplam 25(OH)D test sayısı, laboratuvar testleri içerisinde küçük bir pay oluştursa da, maliyetinin bu kadar yüksek olması nedeniyle, diğer tüm testlerde benzer çalışma yapıldığında kümülatif uygunsuz test istemlerinin maliyeti sağlık harcamalarında önemli bir paya sahip olabilir.

Literatür karşılaştırmaları, çalışmamızdaki bulguları desteklemektedir. Kaplan ve Bozdemir (2022), bir üniversite hastanesinde yürüttükleri çalışmada Akılcı Laboratuvar Uygulaması (ALU) sonrasında tetkik sayısında %6,56 artış olmasına rağmen toplam maliyetin TL bazında %3,34, dolar bazında %22 azaldığını bildirmiştir [31]. Yine Serin ve ark. (2024), Türkiye genelinde 202 laboratuvardan tıbbi biyokimya uzmanlarının katıldığı bir anket çalışmasında, uzmanların %57,69'unun Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi'nin (RLUP) uygulanabilir olduğunu düşündüğünü; ancak LIMS/HIMS uyumsuzlukları, altyapı sorunları ve yönetsel engeller nedeniyle uygulamanın tam anlamıyla hayata geçirilemediğini

belirtmiştir. Ayrıca çalışmada, "bu testi daha önce istemiştiniz" uyarı sisteminin klinisyen farkındalığını artırmakta önemli olduğu, fakat uyarılara rağmen test istemlerinin devam ettiği vurgulanmıştır [32].

Uygunsuz test istemlerini azaltmaya yönelik öneriler literatürle uyumlu olarak şunlardır:

1. Kanıta dayalı klinik rehberlerin güncellenmesi ve yaygınlaştırılması,
2. Sağlık çalışanlarının farkındalığını artıracak eğitim programları,
3. Testlerin sadece endikasyonu olan bireylerde uygulanması,
4. Klinik karar destek sistemlerinin ve uyarı mekanizmalarının etkinleştirilmesi,
5. Klinik ve laboratuvarlar arasındaki iletişimin güçlendirilmesi,
6. Test istem ekranlarında sınırlama ve yönlendirme yapılması.

Sonuç olarak, bu çalışma, 25(OH)D test istemlerinin incelenen beş yıllık süreçte belirgin şekilde artış gösterdiğini; ancak bu artışın, D vitamini yeterliliği oranlarında anlamlı bir iyileşme sağlamadığını ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, test istemlerinin büyük bir kısmının uygunsuz ya da klinik olarak düşük katkı sağlayan başvurular olabileceğine işaret etmektedir. Bu durum, hem sağlık hizmet sunumunun etkinliğini azaltmakta hem de sağlık sistemine ek bir ekonomik yük getirmektedir.

Bu bağlamda, akılcı laboratuvar kullanımı ilkelerinin benimsenmesi büyük önem taşımaktadır. Klinik rehberlere dayalı, endikasyon temelli test istemi uygulamalarının yaygınlaştırılması; klinisyenlerin test istem davranışlarına yönelik farkındalık eğitimlerinin artırılması ve bilgi yönetim sistemleri üzerinden etkin uyarı ve kısıtlama mekanizmalarının devreye alınması, uygunsuz test istemlerinin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Bu yalnızca laboratuvar maliyetlerini düşürmekle kalmayacak, aynı zamanda hastaların uygunsuz tanı ve tedavi süreçlerine maruz kalmasını da önleyecektir.

Sonuçların gösterdiği üzere, hastane düzeyinde uygulanan izleme ve müdahale stratejileri, laboratuvar testlerinin daha etkin ve verimli kullanımını mümkün kılmaktadır. Bu tür çalışmaların diğer sağlık kurumlarında da gerçekleştirilmesi, ülke genelinde akılcı test istemine yönelik standardize politikaların geliştirilmesine katkı sağlayacak ve ulusal düzeyde sürdürülebilir bir laboratuvar yönetim sistemi inşa edilmesine olanak tanıyacaktır.

SONUÇ

Bu çalışma, 25(OH)D test istemlerinin incelenen beş yıllık

süreçte belirgin şekilde artış gösterdiğini; ancak bu artışın, D vitamini yeterliliği oranlarında anlamlı bir iyileşme sağlamadığını ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, test istemlerinin büyük bir kısmının uygunsuz ya da klinik olarak düşük katkı sağlayan başvurular olabileceğine işaret etmektedir. Bu durum, hem sağlık hizmet sunumunun etkinliğini azaltmakta hem de sağlık sistemine ek bir ekonomik yük getirmektedir.

Bu bağlamda, akılcı laboratuvar kullanımı ilkelerinin benimsenmesi büyük önem taşımaktadır. Klinik rehberlere dayalı, endikasyon temelli test istemi uygulamalarının yaygınlaştırılması; klinisyenlerin test istem davranışlarına yönelik farkındalık eğitimlerinin artırılması ve bilgi yönetim sistemleri üzerinden etkin uyarı ve kısıtlama mekanizmalarının devreye alınması, uygunsuz test istemlerinin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Bu yalnızca laboratuvar maliyetlerini düşürmekle kalmayacak, aynı zamanda hastaların uygunsuz tanı ve tedavi süreçlerine maruz kalmasını da önleyecektir.

Sonuçların gösterdiği üzere, hastane düzeyinde uygulanan izleme ve müdahale stratejileri, laboratuvar testlerinin daha etkin ve verimli kullanımını mümkün kılmaktadır. Bu tür çalışmaların diğer sağlık kurumlarında da gerçekleştirilmesi, ülke genelinde akılcı test istemine yönelik standardize politikaların geliştirilmesine katkı sağlayacak ve ulusal düzeyde sürdürülebilir bir laboratuvar yönetim sistemi inşa edilmesine olanak tanıyacaktır.

Kısaltmalar

- 25(OH)D: 25-Hidroksi Vitamin D
- ACB: The Association for Clinical Biochemistry & Laboratory Medicine
- ALU: Akılcı Laboratuvar Uygulaması
- ANEAH: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- CLIA: Chemiluminescence Immunoassay
- D2: Ergokalsiferol (Vitamin D2)
- D3: Kolekalsiferol (Vitamin D3)
- ECLIA: Electrochemiluminescence Immunoassay
- FONET: Laboratuvar İşletim Sistemi
- FTR: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
- HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
- HIMS: Hospital Information Management System (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi)
- LBYS: Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi
- LIMS: Laboratory Information Management System (Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi)
- MRI: Minimum Test Repeat Intervals (Minimum Tekrar Test

Aralığı)

- MTTA: Minimum Tekrar Test Aralığı
- NIH: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri)
- RLUP: Rational Laboratory Use Project (Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi)
- STD: Sağlık Teknolojileri Değerlendirme
- SUT: Sağlık Uygulama Tebliği
- T.C. Sağlık Bakanlığı: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
- TAT: Turn-Around Time (Test Sonuç Süresi)
- TL: Türk Lirası
- USD: United States Dollar (Amerikan Doları)
- VDBP: D Vitamin Bağlayıcı Protein

KAYNAKLAR

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81.
2. Bouillon R, Marocchi C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109–51.
3. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):582S–65S.
4. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8–28.
5. Carter GD. 25-hydroxyvitamin D assays: the quest for accuracy. *Clin Chem*. 2012;58(3):486–95.
6. Ferraro S, Braga F, Panteghini M. Laboratory medicine in the new healthcare environment. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(4):523–33.
7. Bossuyt PM, et al. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ*. 2006;332:1089.
8. Price CP. Evidence-based laboratory medicine. *Clin Chem*. 2000;46(8):1041–50.
9. Becich M. Information management. *Clin Leadersh Manag Rev*. 2000;14(6):296.
10. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought? *Clin Chem*. 1996;42(5):813–6.
11. Rao GG, Crook M, Tillyer M. Pathology tests: demand management. *J Clin Pathol*. 2003;56(4):243–8.
12. Stuebing EA, Miner TJ. Reducing inpatient phlebotomy. *Arch Surg*. 2011;146(5):524–7.
13. May TA, et al. Reducing unnecessary testing. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(2):200–6.
14. Fryer AA, Hanna FW. Managing pathology test demand. *Ann Clin Biochem*. 2009;46:453–6.
15. Hickner J, et al. Challenges in ordering lab tests. *J Am Board Fam Med*. 2014;27(2):268–74.
16. Daniels M, Schroeder SA. Variation in lab test use. *Med Care*. 1977;15:482–7.
17. Ferraro S, Panteghini M. Ensuring appropriate test requests. *Clin Biochem*. 2017;50:555–61.
18. Chami N, et al. Inappropriate lab test utilization. *Clin Biochem*. 2017;50:822–7.
19. Smit I, Zemlin AE, Erasmus RT. Test rejections audit. *Ann Clin Biochem*. 2015;52:481–7.
20. SACN. Vitamin D and health report. Public Health England; 2016.
21. Francis R, et al. Vitamin D and Bone Health Guideline. 2013.
22. Ross AC, Yaktine AL, Del Valle HB. DRIs for Calcium and Vitamin D. 2011.
23. Brown JP, Josse RG. Osteoporosis guidelines (Canada). *CMAJ*. 2002;167:51.
24. Papaioannou A, et al. Osteoporosis guidelines summary. *CMAJ*. 2010;182:1864–73.
25. Morgen EK, Naugler C. Inappropriate repeats. *Am J Clin Pathol*. 2015;144:704–12.
26. Lang T. National minimum re-testing interval project. 2013.
27. T.C. Sağlık Bakanlığı. Etkinlik ve Verimlilik Çalışması. 2015.
28. T.C. Sağlık Bakanlığı. Akılcı Test İstem Prosedürü. 2018.
29. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing vitamin D testing. *Lancet*. 2012;379:95–6.
30. Yılmaz G, et al. Vitamin D test regulation assessment. *Turk J Biochem*. 2021;46:173–81.
31. Kaplan Z, Bozdemir E. Rational Lab Practice impact. *Konuralp Med J*. 2022;14:56–66.
32. Serin H, et al. Rational lab use evaluation. *Turk J Biochem*. 2024;49:484–90.

İzole Proksimal LAD Lezyonlarında MIDCAB ve DES: Kapsamlı Bir Meta-Analiz

MIDCAB vs. DES in Isolated Proximal LAD Lesions: A Comprehensive Meta-Analysis

Orhan Zengin¹, Yusuf Çelik², Mustafa Kürşat Tigen³.

1. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Sağlık Ekonomisi Ana bilim Dalı

orhanzen@gmail.com ORCID: 0000-0002-0701-6019

2. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık
Yönetimi Bölümü

Yusuf.Celik@acibadem.edu.tr ORCID: 0000-0002-8051-9245

3. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji
Anabilim Dalı

mktigen@yahoo.com ORCID: 0000-0002-8072-525X

*Corresponder author: Orhan Zengin: Arş.
Gör. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi Sağlık Ekonomisi Ana bilim Dalı

orhanzen@gmail.com ORCID: 0000-0002-0701-6019

Abstract

The comparison of stent implantation and minimally invasive coronary artery bypass grafting (MIDCAB) in patients with coronary artery disease is a clinically important topic aimed at improving patient outcomes by reducing surgical trauma. This comparison includes an evaluation of the efficacy, safety, and long-term outcomes of these two methods, which are widely used in lesions of the left anterior descending artery (LAD). In addition to patient outcomes such as mortality, myocardial infarction, target vessel revascularization, and quality of life, this study also provides important data from a health economics perspective, including hospital stay duration, need for reintervention, and utilization of healthcare resources.

The aim of this study is to compare the data from different studies on the two revascularization methods (PCI and MIDCAB) used in patients with LAD stenosis in an objective and statistically significant manner. One of the main limitations of this study is the lack of sufficient studies and cases for statistical analysis in some subgroups. This study was reported in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. The findings indicate that the MIDCAB method provides a significant advantage in terms of the need for target vessel revascularization (RR = 0.30, 95% CI [0.19–0.47]). Similarly, a significant reduction in the overall risk of major cardiac and cerebrovascular events (MACE) was observed in favor of MIDCAB (RR = 0.65, 95% CI [0.43–0.99]). However, no statistically significant difference was found between the two methods in terms of mortality, myocardial infarction (MI), and stroke (RR = 0.88, RR = 0.76, RR = 0.74, respectively).

Keywords: Coronary Artery Disease, Drug-Eluting Stent(DES), Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass(MIDCAB), Percutaneous Coronary Intervention(PCI), Left Anterior Descending Artery

Özet

Koroner arter hastalarında stent uygulamaları ile minimal invaziv bypass (MIDCAB) yöntemlerinin karşılaştırılması, cerrahi travmayı azaltarak hasta sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan klinik açıdan önemli bir konudur. Bu karşılaştırma, özellikle sol ön inen arter (LAD) lezyonlarında yaygın olarak kullanılan bu iki yöntemin etkinlik, güvenlik ve uzun vadeli sonuçlar açısından değerlendirilmesini içermektedir. Mortalite, miyokard enfarktüsü, hedef damar revaskülarizasyonu ve yaşam kalitesi gibi hasta sonuçlarına ek olarak; hastanede kalış süresi, yeniden müdahale gereksinimi ve sağlık kaynaklarının kullanımı gibi sağlık ekonomisi açısından da önemli veriler sunmaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, LAD darlığı olan hastalarda uygulanan iki revaskülarizasyon yöntemi (Perkütan Koroner Girişim – PKG ve MIDCAB) ile ilgili farklı çalışmaların verilerini bir araya getirerek, objektif ve istatistiksel olarak karşılaştırma yapmaktır. Çalışmanın temel kısıtlılıklarından biri, bazı alt gruplarda istatistiksel analiz için yeterli sayıda çalışma ve vaka bulunmamasıdır. Bu çalışma PRISMA 2020 yönergelerine uygun olarak raporlanmıştır. Elde edilen bulgular, hedef damar revaskülarizasyonu ihtiyacı açısından MIDCAB yönteminin belirgin bir avantaj sağladığını göstermiştir (RR = 0.30, %95 GA [0.19 – 0.47]). Benzer şekilde, majör kardiyak ve serebrovasküler olayların (MACE) toplam riskinde de MIDCAB lehine anlamlı bir azalma bulunmuştur (RR = 0.65, %95 GA [0.43 – 0.99]). Ancak mortalite, miyokard enfarktüsü (MI) ve inme açısından her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla RR = 0.88, RR = 0.76, RR = 0.74).

Anahtar kelimeler: Koroner Arter Hastalığı, İlaç Salınlı Stent , Minimal İnvaziv Direkt Koroner Arter Baypas, Perkütan Koroner Girişim, Sol Ön İnen Arter

Received: 07/07/2025

Accepted: 30/07/2025

Published Online: 30/12/2025

Cite this article: Zengin O, Celik Y, Tigen MK. MIDCAB vs. DES in Isolated Proximal LAD Lesions: A Comprehensive Meta-Analysis. Turk J Health S. 2025;6:3: X-X. <http://dx.doi.org/10.29228/tjhealthsport.82940>



GİRİŞ

Koroner arter hastalığında, özellikle sol ön inen arter (LAD) darlığı, sol ventrikül kan akışının önemli bir kısmını etkilemesi nedeniyle kritik bir öneme sahiptir. Tedavi edilmediğinde, LAD darlığı kötü prognoza yol açabilir. Bu nedenle, miyokardiyal revaskülarizasyon, bu hastalar için temel bir tedavi stratejisidir [1].

Başlıca tedavi seçenekleri arasında perkütan koroner girişim (PKG), geleneksel koroner arter baypas grefti (KABG) cerrahisi ve minimal invaziv KABG (MİKABG) cerrahisi bulunmaktadır [1,2]. Güncel kılavuzlar ve uygunluk kriterleri, izole proksimal LAD (PLAD) hastalığı olan hastaların koroner revaskülarizasyon için yüksek riskli grupta yer aldığını göstermektedir. PLAD hastalığı olan tek damar hastalığı hastalarında da revaskülarizasyon uygun veya muhtemelen uygun kabul edilmektedir [1].

PKG alanında, başlangıçta yüksek restenoz oranlarıyla ilişkili olan çıplak metal stentlerin (BMS) yerini, ilaç salınımlı stentler (DES) almıştır [3]. DES'lerin uygulanması, stent içi restenoz riskini önemli ölçüde azaltmıştır [4]. Bu gelişmelerle birlikte, perkütan koroner girişim (PKG), özellikle izole LAD stenozlu hastalar için zamanla daha popüler bir ilk tedavi stratejisi haline gelmiştir [5,6]. DES-PKG'nin izole proksimal LAD (PLAD) darlığı için yaygın olarak kabul gören bir ilk basamak tedavi olduğu belirtilmiştir [7,8,9].

Cerrahi tarafta ise geleneksel KABG'nin getirdiği travmayı azaltmak amacıyla MİKABG geliştirilmiştir [2]. MİKABG, sternotomiden kaçınarak, daha hızlı iyileşme, daha kısa hastane yatış süreleri ve azalmış komplikasyonlar gibi avantajlar sunmaktadır [5,10]. Bu yöntem, sol iç meme arterinin (LIMA) LAD'ye greftlenmesinin uzun vadeli açıklık faydalarını korumaktadır. LIMA greftlerinin, dayanıklılıkları ve açıklık oranları nedeniyle uzun vadeli iyileşme açısından "altın standart" olduğu kabul edilmektedir [1,11]. MİKABG'nin daha az invaziv olması ve LIMA-LAD greftinin üstün açıklık oranları nedeniyle PKG'ye çekici bir alternatif olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir [5].

Ancak, özellikle izole proksimal LAD (PLAD) hastalığı için en uygun revaskülarizasyon stratejisinin ne olduğu konusundaki tartışma devam etmektedir [5,12]. Önceki çalışmaların büyük bir kısmı, modern DES kullanımından önce yapılmıştır. Ayrıca, bu çalışmaların çoğu PKG, geleneksel KABG ve MİKABG gibi üç tedavi seçeneğini ayrı ayrı karşılaştırmamıştır. Ek olarak, bu çalışmaların birçoğunda uzun vadeli takip verilerinin eksikliği önemli bir sınırlama olmuştur [1,13]. Çalışmaların çoğunun gözlemsel nitelikte olması nedeniyle, seçim yanlılığına tabi olabilecekleri unutulmamalıdır. Örneğin, bazı hastalarda PCI uygun aday olmayabilirken, MİKABG için önemli faktörler göz ardı edilmiş olabilir. Buna ek olarak bazı kontrol edilemeyen karıştırıcı faktörlerin de sonuçları etkileyebileceği

düşünülmektedir [1].

Her iki yaklaşım da hastalara daha az invaziv işlem, daha kısa hastanede kalış süresi ve hızlı iyileşme gibi avantajlar sunarken, uzun vadeli başarı ve tekrar müdahale gereksinimi açısından farklılıklar gösterebilir. Son yıllarda yapılan karşılaştırmalı çalışmalar hedef damar tekrar revaskülarizasyon (TVR) açısından MİDCAB avantajlı görünse de mortalite, miyokard enfarktüsü ve majör kardiyak olaylar açısından iki yöntemin benzer sonuçlar verdiğini göstermektedir [9,11]. Bu nedenle, koroner arter hastalarında stent uygulaması ile minimal invaziv bypass cerrahisinin karşılaştırılması kısa ve uzun vadeli klinik sonuçlar, hasta konforu ve sağlık sistemi üzerindeki etkileri açısından güncel ve önemli bir araştırma konusudur [3,6,14,15].

Bu çalışmanın temel amacı, aynı konu üzerindeki farklı çalışmalardan elde edilen verileri birleştirerek tek bir sonuç çıkarmayı amaçlayan, objektif, kantitatif ve istatistiksel yöntemler kullanarak koroner arter hastalarında, özellikle de sol ön inen arter (LAD) darlığı durumunda uygulanan farklı revaskülarizasyon stratejilerinin (PKG, MİKABG) etkinliklerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu meta-analizler, izole sol ön inen (LAD) koroner arter hastalığı olan hastalarda minimal invaziv direkt koroner arter baypas ameliyatı ile perkütan koroner girişim (2. Nesil stenler; ilaç salınımlı stent (DES)) arasındaki klinik sonuçları karşılaştırmayı amaçlamıştır.

Literatür taraması PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Cochrane Kütüphanesi, Web of Science ve Google Scholar elektronik veri tabanlarında yapılmıştır.

Arama terimleri, " Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass ", "MIDCAB", " Percutaneous Coronary Intervention ", "PCI", "Stent", " Drug-Eluting Stent (DES)", " Left Anterior Descending artery " ve " Single-vessel disease " gibi varyasyonlarını içermiştir.[H1.1][O1.2]

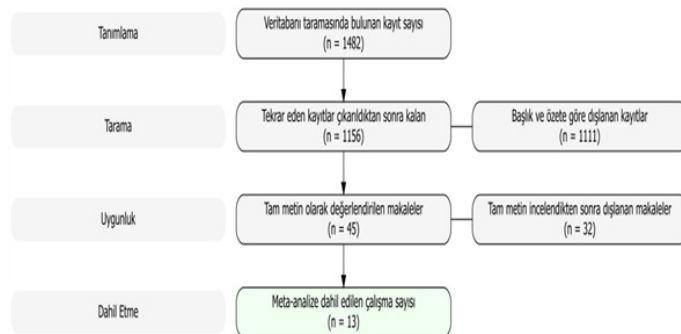
Çalışmanın tasarımı 2000 yılından sonra İngilizce dilinde yayımlanan, 2. nesil ilaç salınımlı stentlerin kullanıldığı çalışmalarla birlikte erişkin hastalarda izole proksimal LAD lezyonlarını karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler) ve gözlemsel çalışmalar (OT'ler) dahil edilmiştir. Dahil edilen çalışmalar, mortalite, miyokard enfarktüsü (MI), hedef damar revaskülarizasyonu (TVR/rTVR) ve majör advers kardiyak/serebrovasküler olaylar (MACCE/MACE) gibi klinik sonuçları raporlayan yayınlardan oluşmuştur. Makale taraması sonlanımın tarihi Nisan 2025 olarak gerçekleştirilmiştir. İnceleme makaleleri, vaka raporları, editör yazıları ve yeterli nicel veri sunmayan çalışmalar hariç tutulmuştur. Her bir çalışmadan hasta demografik verileri, takip süresi, uygulanan girişimsel teknikler, çalışma tasarımı ve kalitesi ile bildirilen

klinik sonuçlar sistematik olarak çıkarılmıştır. Risk of bias değerlendirmesi RCT'ler için RoB 2 (Cochrane Risk of Bias Tool), gözlemsel çalışmalar için ise Newcastle-Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği (NOS) kullanılarak yapılmıştır. Yüksek yanlılık riski taşıyan çalışmalar analiz dışında bırakılmıştır. Meta-analizler R yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş, ikili veriler için risk oranı (RR) ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. Çalışmalar arası heterojenite I^2 istatistiği ile değerlendirilmiş, %50'nin üzerindeki değerler anlamlı heterojenite olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, etki büyüklükleri rastgele etkiler modeli (Mantel-Haenszel yöntemi) ile hesaplanmıştır. Yayın yanlılığı, huni grafikleri (funnel plot) ile görsel olarak ve Egger testi ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir ($p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir). Bu sistematik derleme ve meta-analiz PROSPERO veri tabanına kaydedilmemiştir. Bunun nedeni, çalışmanın başlangıcında analiz protokolünün iç literatür taraması düzeyinde yapılandırılmış olması ve retrospektif olarak kayıt sürecine gidilmemesidir. Bununla birlikte, analiz süreci PRISMA yönergelerine uygun şekilde yürütülmüş ve yöntemler şeffaf biçimde raporlanmıştır.

Aynı hasta popülasyonunu içeren birden fazla yayının olması durumunda, en uzun takip süresine sahip veya en kapsamlı veriyi sunan çalışma dahil edilmiştir. Çoklu damar hastalığı veya yalnızca çıplak metal stent kullanılan PCI kolları dışlama kriteri olarak belirtilmiştir. Veri çıkarımı ve çalışma kalitesi değerlendirmesi iki bağımsız araştırmacı Ö.Ç. ve Y.A. tarafından yapılmıştır.

Yapılan sistematik literatür taraması ve belirlenen dahil etme/dışlama kriterleri neticesinde, bu meta-analizde sentezlenecek olan nihai çalışmaların seçimi gerçekleştirilmiştir. Çalışma seçimine ilişkin bu çok aşamalı ve titiz sürecin tüm adımları, Şekil 1'de sunulan PRISMA akış şemasında detaylı olarak gösterilmektedir.

Şekil 1. PRISMA Akış Diyagramı



Veri tabanları üzerinden yapılan ilk taramada geniş bir yayın havuzuna ulaşılmış, tekrar eden yayınların çıkarılmasının ardından tarama aşamasına geçilmiştir. Bu aşamada, makale başlıkları ve özetleri incelenerek araştırma sorusuyla doğrudan ilgisi olmayan çok sayıda çalışma elenmiştir. Kalan çalışmaların tam metinleri detaylı bir uygunluk değerlendirmesine tabi tutulmuş ve önceden belirlenen kriterleri karşılamayanlar

gereçleriyle birlikte analiz dışı bırakılmıştır. Bu titiz eleme süreci sonunda, araştırma sorusuna yanıt verebilecek nitelikte ve bu meta-analizin temelini oluşturacak olan toplam 13 adet bilimsel çalışmanın dahil edilmesine karar verilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1. Çalışmaya Dâhil Edilen Makalelerin Temel Klinik Özellikleri

Çalışma (Yazar, Yıl)	Grup	Hastane Kalış (gün)	Mortalite (%)	MI (%)	TVR (%)	İnme (%)	MACE/MACCE (%)
Hannan (2021)	MIDCAB	–	12.3	–	14.7	–	19.4
	Stent	–	7.5	–	13.8	–	11.2
Barzoum (2016)	MIDCAB	7.8	21.0	–	3.0	–	–
	Stent	4.3	31.0	–	15.0	–	–
Thiele (2009)	MIDCAB	13	0.0	7.7	0.0	0.0	7.7
	Stent	3	0.0	1.5	6.2	0.0	7.7
Merkle (2018)	MIDCAB	10	20.4	–	2.8	Fark Yok	–
	Stent	4	38.5	–	13.3	Fark Yok	–
Patel (2022)	MIDCAB	–	3.8	–	2.5	–	–
	Stent	–	7.0	–	12.7	–	–
Etienne (2013)	MIDCAB	–	8.0	0.4 ^a	3.9	1.5	15.0
	Stent	–	8.0	2.0 ^a	21.4	1.5	40.0
Stanislawski (2025)	MIDCAB	–	16.2	8.1	7.2	2.7	26.1
	Stent	–	11.7	20.7	18.0	4.5	37.8
Hong (2005)	MIDCAB	8.9	2.9	2.9	1.5	1.4	–
	Stent	5.8	0.0	1.7	2.6	0.0	–
Blazek (2015)	MIDCAB	13	17.0	9.0	1.5	–	12.0
	Stent	3	14.0	6.0	20.0	–	22.0
Benedetto (2014)	MIDCAB	5	4.3	–	3.3	0.0	–
	Stent	1	10.2	–	10.2	0.0	–
Choi (2019)	MIDCAB	10.0	11.7	2.6	2.6	0.0	16.9
	Stent	–	11.7	3.9	5.2	1.3	22.1
Ben Gal (2006)	MIDCAB	–	3.6	2.4	1.2	–	7.2
	Stent	–	6.0	35.0	–	20.5	–

Bu meta-analize temel teşkil eden ve farklı coğrafyalardan gelen toplam 13 çalışmanın detaylı demografik, klinik ve sonuç verileri, karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de sunulmuştur. Dahil edilen yayınlar, kanıt hiyerarşisinin en üst basamağında yer alan randomize kontrollü çalışmalardan (RCT) ve “gerçek dünya” pratiğini yansıtan geniş gözlemsel kohortlardan oluşarak, araştırma sorusuna çok yönlü bir kanıt tabanı sağlamaktadır. Bu çalışmaların birleştirilmesiyle, minimal invaziv cerrahi (MIDCAB) ve perkütan koroner girişim (PCI) ile tedavi edilmiş toplam 16,383 hastanın verisi analiz kapsamına alınmıştır ve bu popülasyonun büyüklüğü, analizin istatistiksel gücünü artırmaktadır. Çalışmaların 2005 ile 2025 yılları arasında geniş bir zaman diliminde yayınlanmış olması, gerek cerrahi tekniklerdeki herkeş stent teknolojisindeki evrimi yansıtmakta ve bu durumun sonuçlara olası etkileri bulunmaktadır. Benzer şekilde, çalışmaların 6 aylık kısa dönem takiplerden 10 yıllık uzun dönem takiplere kadar uzanan değişken takip süreleri hem erken hem de geç dönem sonuçların değerlendirilmesine olanak tanımıştır.

Dahil edilen çalışmaların başlangıçtaki hasta profilleri incelendiğinde, tedavi kolları arasında bazı sistematik farklılıklar göze çarpmaktadır. Özellikle diyabetli hastaların, daha yaşlı popülasyonların veya daha karmaşık koroner anatomiye sahip olanların belirli çalışmalarda bir tedavi yöntemine daha sık yönlendirildiği anlaşılmaktadır. Patel, Stanislawski ve Benedetto[H2.1][O2.2] gibi yazarların çalışmalarında ise, gruplar arasındaki bu başlangıç farklılıklarını ortadan kaldırmak amacıyla ‘propensity score’ (eğilim skoru) ile eşleştirme yapılmış ve daha homojen karşılaştırma grupları oluşturulmuştur(3,6,11). Gruplar arasındaki bu başlangıç farklılıkları, özellikle gözlemsel çalışmalarda seçim yanlılığı potansiyelini göstermektedir.

Bu metodolojik ve klinik çeşitlilik, meta-analiz sonuçlarını yorumlarken dikkate alınması gereken ve ilerleyen bölümlerdeki subgrup analizleriyle aydınlatılmaya çalışılan önemli bir faktör olmuştur(3,6,11).

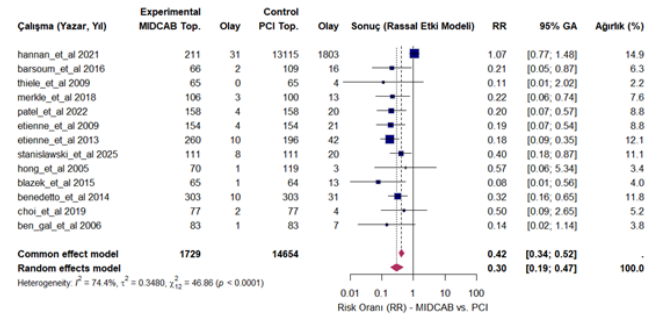
Klinik sonuçlar sütunlarına genel bir bakış yapıldığında, meta-analizin ana bulgularına dair ilk izlenimler edinilmektedir. Neredeyse tüm çalışmalarda, Hedef Damar Revaskülarizasyonu oranının PCI grubunda MIDCAB grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Buna karşılık, mortalite ve miyokard enfarktüsü oranlarının çalışmalar arasında daha değişken sonuçlar sergilediği ve iki grup arasındaki farkın her zaman net olmadığı görülmektedir. Hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri gibi prosedürel sonuçlar incelendiğinde ise beklendiği üzere, daha invaziv olan MIDCAB prosedürünün daha uzun yatış süreleri ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Bu bireysel çalışma sonuçları önemli bir bağlam sunmakla birlikte, bu etkilerin genel büyüklüğünü ve istatistiksel anlamlılığını belirlemek için tüm bu verilerin bir meta-analiz çatısı altında birleştirilmesi gerekmektedir.

Tablo 2. MIDCAB ve PCI Karşılaştırmasında Meta-Analiz Özet Bulguları (Rassal Etki Modeli)

Sonlanım Noktası	Çalışma Sayısı (k)	Risk Oranı (RR)	95% Güven Aralığı (GA)	Heterojenlik (I ²)
Majör Advers Olaylar (MACE/MACCE)	8	0.65	0.43 – 0.99	88.1%
Hedef Damar Revaskülarizasyonu (TVR)	13	0.30	0.19 – 0.47	74.4%
Mortalite	13	0.89	0.74 – 1.07	62.3%
Miyokard Enfarktüsü (MI)	7	0.76	0.38 – 1.51	32.0%
İnme (Stroke)	5	0.74	0.33 – 1.68	0.0%

Gerçekleştirilen bu meta-analiz, koroner arter hastalığı olan hastalarda minimal invaziv direkt koroner arter bypass (MIDCAB) ile perkütan koroner girişim (PCI) yöntemlerinin beş temel klinik sonlanım noktası üzerindeki etkinliklerini karşılaştırmıştır. Analize dahil edilen çalışmaların birleştirilmiş sonuçları, iki tedavi yöntemi arasında bazı sonlanım noktalarında belirgin farklar olduğunu ortaya koymaktadır. Bu karşılaştırmaların detaylı istatistiksel özeti Tablo 2’de sunulmuştur. Bulgular, özellikle tekrar damar müdahalesi (revaskülarizasyon) gerekliliği açısından MIDCAB prosedürünün istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğe sahip olduğunu göstermiştir (RR = 0.30, 95% GA [0.19 – 0.47]). Benzer şekilde, majör advers kardiyak ve serebrovasküler olayların (MACE) birleşik riskinde de cerrahi tedavi lehine anlamlı bir azalma saptanmıştır (RR = 0.65, 95% GA [0.43 – 0.99]). Buna karşın, mortalite, miyokard enfarktüsü (MI) ve inme riskleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (sırasıyla, RR = 0.88, 95% GA [0.64 – 1.21]; RR = 0.76, 95% GA [0.38 – 1.51]; RR = 0.74, 95% GA [0.33 – 1.68]).

Şekil 2. MIDCAB ve PCI’nin Majör Advers Kardiyak ve Serebrovasküler Olaylar (MACE) Üzerindeki Etkisini Karşılaştıran Orman Grafiği



İki revaskülarizasyon stratejisi arasındaki en belirgin fark, hedef damara yeniden müdahale ihtiyacında gözlenmiştir. MIDCAB prosedürünün, sol ön inen artere (LAD) yapılan sol internal torasik arter (LIMA) greftlemesi sayesinde sadece mevcut darlığı tedavi etmekle kalmayıp, aynı zamanda damarın proksimal segmentini gelecekteki aterosklerotik ilerlemelere karşı koruduğu düşünülmektedir. Stent uygulamasının ise daha focal bir tedavi olması, damarın stentlenmemiş diğer bölgelerinin yeni lezyon gelişimine açık kalmasına neden olabilmektedir; bu nokta, PCI grubunda daha yüksek TVR oranlarını açıklamaktadır. Majör advers olayları (MACE) gösteren birleşik sonlanım noktasındaki anlamlı fark da büyük ölçüde bu TVR oranlarındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. MACE analizine dahil edilen sekiz çalışmanın bireysel ve birleştirilmiş sonuçları, Şekil 2’de yer alan orman grafiğinde görsel olarak detaylandırılmıştır. Bu grafikte, her ne kadar bazı bireysel çalışmaların güven aralıkları geniş olsa da tüm çalışmaları özetleyen eşkenar dörtgenin (diamond) net bir şekilde MIDCAB lehine olduğu ve 1.0 olan etki yok çizgisini kesmediği görülmektedir.

Anlamlı bulunan bu sonlanım noktalarının aksine, miyokard enfarktüsü ve inme oranları açısından iki tedavi grubu arasında istatistiksel bir üstünlük kurulamamıştır. Özellikle bu tür elektif hasta popülasyonlarında MI ve inme olaylarının görece daha nadir görülmesi, mevcut çalışma sayısı ile küçük ama gerçek bir farkı tespit etmek için analizin istatistiksel gücünün (power) yetersiz kalmasına neden olabilmektedir. İnme analizi için birleştirilen beş çalışmada heterojenlik saptanmamış olması ($I^2 = 0.0\%$), çalışmaların bu konuda tutarlı sonuçlar bildirdiğini düşündürmektedir. Miyokard enfarktüsü için ise %32.0’lık düşük-orta düzeydeki heterojenlik, yine de iki grup arasında kesin bir fark ortaya koyamamıştır. Güven aralıklarının 1 değerini içermesi, her iki tedavinin de MI ve inme riski açısından benzer güvenlik profillerine sahip olabileceğine işaret etmektedir. Cerrahi bir prosedür olan MIDCAB’ın, daha az invaziv olan PCI yöntemine kıyasla inme veya MI riskini artırmamış olması, kendi başına önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

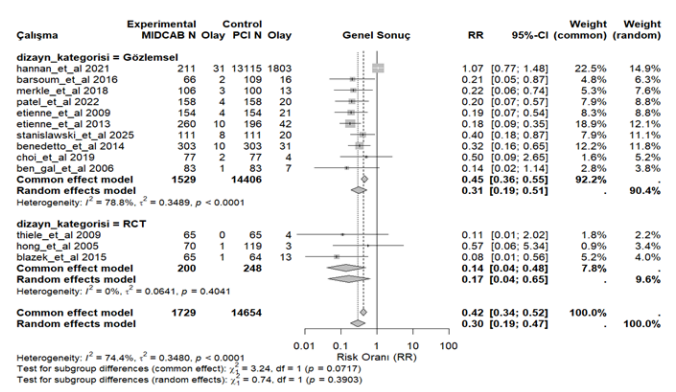
Tablo 3. Hedef Damar Revaskülarizasyonu (TVR) için MIDCAB ve PCI Karşılaştırması: Genel ve Alt Grup Meta-Analiz Sonuçları

Analiz Grubu ve Modeli	Çalışma Sayısı (k)	Risk Oranı (RR)	95% Güven Aralığı (GA)	p	Heterojenlik (I ²)
Genel Sonuç (Tüm Çalışmalar)					
Sabit Etki Modeli	13	0.42	0.34 – 0.52	< .001	74.4%
Rassal Etki Modeli	13	0.30	0.19 – 0.47	< .001	–
Alt Grup: Gözlemsel Çalışmalar					
Sabit Etki Modeli	10	0.45	0.36 – 0.55	< .001	78.8%
Rassal Etki Modeli	10	0.31	0.19 – 0.51	< .001	–
Alt Grup: Randomize Kontrollü (RCT)					
Sabit Etki Modeli	3	0.14	0.04 – 0.48	< .01	0.0%
Rassal Etki Modeli	3	0.17	0.04 – 0.65	< .01	–

Majör advers olaylar üzerindeki anlamlı etkinin temel itici gücü olan hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) sonuçları, bulguların tutarlılığını ve olası farklılık kaynaklarını anlamak amacıyla daha ileri analizlerle derinlemesine incelenmiştir. Ana TVR analizinde gözlemlenen istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek düzeydeki heterojenlik ($I^2 = 74.4\%$), bu sonlanım noktasının farklı çalışma tasarımlarında nasıl bir sonuç verdiğini araştırmayı zorunlu kılmıştır. Bu doğrultuda, dahil edilen 13 çalışma kanıt düzeylerine göre randomize kontrollü çalışmalar (RCT) ve gözlemsel çalışmalar olarak iki alt gruba ayrılmış ve analizler bu katmanlandırma ile tekrarlanmıştır. Yapılan bu kapsamlı alt grup analizinin sayısal dökümü Tablo 3'te detaylı olarak özetlenmiş, her bir alt grup için elde edilen birleştirilmiş sonuçlar ise Şekil 3'teki orman grafiğinde görsel olarak sunulmuştur. Bu ileri analiz, MIDCAB prosedürünün TVR riskini azaltmadaki üstünlüğünün hem gözlemsel çalışmalarda hem de kanıt düzeyi en yüksek olan RCT'lerde tutarlı bir şekilde devam ettiğini ortaya koymaktadır.

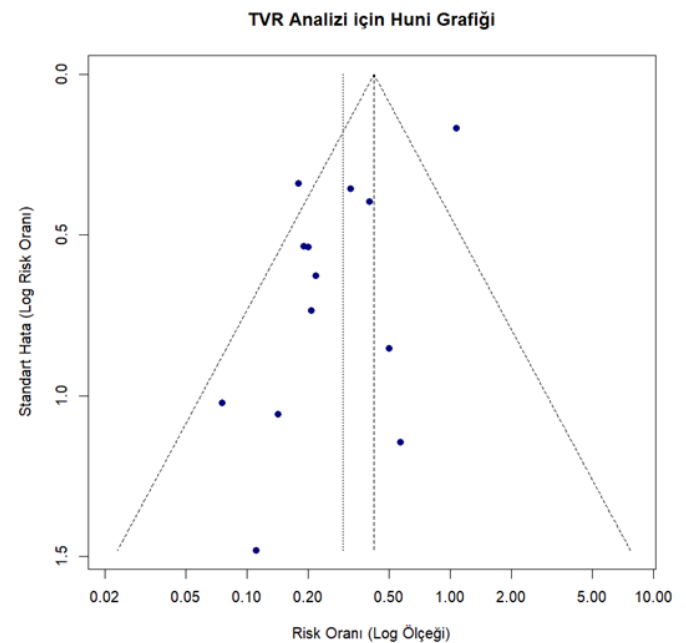
Alt grup analizinin detaylı incelenmesi, her iki çalışma tasarımında da MIDCAB lehine olan etkinin istatistiksel anlamlılığını koruduğunu göstermektedir. Kanıt hiyerarşisinin en tepesinde yer alan üç RCT'de, MIDCAB tedavisinin TVR riskinde çok belirgin bir azalma sağladığı saptanmıştır ($RR = 0.17$, 95% GA [0.04 – 0.65]). Bu RCT'lerin kendi içlerinde mükemmel bir tutarlılık sergilemesi ve hiçbir istatistiksel heterojenlik göstermemesi ($I^2 = 0.0\%$) bulgunun gücünü pekiştirmektedir. Buna karşılık, on gözlemsel çalışmayı içeren alt grupta, MIDCAB lehine olan etki istatistiksel olarak anlamlılığını korumakla birlikte biraz daha mütevazı bir düzeyde kalmıştır ($RR = 0.31$, 95% GA [0.19 – 0.51]). Genel analizdeki yüksek heterojenliğin neredeyse tamamının, doğaları gereği daha çeşitli hasta popülasyonları ve metodolojiler içeren gözlemsel çalışmalar grubundan kaynaklandığı anlaşılmıştır (Grup içi $I^2 = 78.8\%$). Tüm bu farklılıklara rağmen, Gözlemsel ve RCT gruplarının etki büyüklükleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p = .39$). Bu kapsam, MIDCAB'ın TVR riskini azaltmadaki avantajının, farklı kanıt düzeylerindeki çalışmalarda dahi geçerli olan sağlam bir bulgu olduğuna işaret etmektedir.

Şekil 3. MIDCAB ve PCI'nin Hedef Damar Revaskülarizasyonu (TVR) Üzerindeki Etkisinin Çalışma Tasarımına Göre Alt Grup Analizi Orman Grafiği



Analiz bulgularının güvenilirliğini ve literatürdeki olası bir seçim yanlılığından etkilenip etkilenmediğini değerlendirmek amacıyla, yayınlanma yanlılığına (publication bias) yönelik testler de yürütülmüştür. Bu testin ilk adımı olan ve çalışmaların etki büyüklüklerini hassasiyetlerine göre görsel olarak haritalandıran huni grafiği Şekil 4'te sunulmaktadır. İdeal bir senaryoda, noktaların grafiğin ortasındaki birleştirilmiş etki çizgisi etrafında simetrik bir huni formasyonunda dağılması beklenmektedir. Ancak, mevcut grafiğin incelenmesi, özellikle grafiğin sağ alt kısmında, yani etki büyüklüğünün istatistiksel olarak anlamsız olduğu veya PCI lehine sonuç bildiren küçük ölçekli çalışmaların bulunması beklenen bölgede bir seyreklik olduğunu göstermektedir. Bu görsel asimetri, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulan çalışmaların yayınlanma olasılığının daha yüksek olabileceği ve dolayısıyla analizimizde yanlılık olabileceği yönünde bir şüphe uyandırmıştır.

Şekil 4. Hedef Damar Revaskülarizasyonu (TVR) Meta-Analizinde Olası Yayınlanma Yanlılığını Değerlendirmek İçin Kullanılan Huni Grafiği (Funnel Plot)



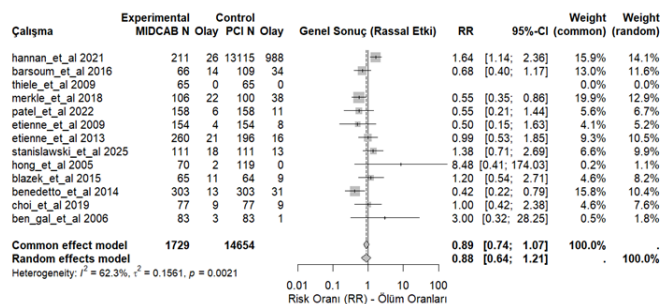
Huni grafiğinde gözlemlenen bu asimetrik dağılım, Egger lineer regresyon testi aracılığıyla objektif bir istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Test sonuçları, grafikteki asimetrinin tesadüfi olmadığını ve istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde olduğunu doğrulamıştır ($t(11) = -3.43$, $p = .006$). Bu anlamlı sonuç, meta-analizimize dahil edilen çalışmaların, literatürdeki tüm çalışmaları tam olarak temsil etmiyor olabileceğini ve potansiyel bir yayınlanma yanlılığı olduğunu göstermektedir. Bu konsept, çalışmanın bir limitasyonu olarak kabul edilmelidir ve hesaplanan genel etki büyüklüğünün ($RR = 0.30$), gerçek etkiyi bir miktar abartıyor olabileceği anlamına gelmektedir. Buna rağmen, özellikle yüksek hasta sayılı çalışmalarda ve RCT'lerde MIDCAB lehine gözlenen tutarlı ve güçlü etki, yayınlanma yanlılığının bulgunun yönünü değiştirecek kadar büyük olmadığı, ancak büyüklüğünü bir miktar etkilemiş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Tablo 4. MIDCAB ve PCI Karşılaştırmasında Genel Mortalite Oranları İçin Meta-Analiz Sonuçları

Model	Çalışma Sayısı (k)	Risk Oranı (RR)	95% Güven Aralığı (GA)	p	Heterojenlik (I ²)
Sabit Etki Modeli	12	0.89	0.74 – 1.07	.213	62.3%
Rassal Etki Modeli	12	0.88	0.64 – 1.21	.425	

Analizin son ve en önemli temel hipotezi olan genel mortalite oranlarındaki farklılıklar da detaylı olarak incelenmiştir. MIDCAB ve PCI grupları arasındaki mortalite riskini karşılaştıran ve 13 çalışmanın verilerini birleştiren meta-analizin sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir. Çalışmalar arasında orta-yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir heterojenlik saptandığından ($I^2 = 62.3\%$, $p = .002$), rassal etki modeli sonuçları birincil olarak değerlendirilmiştir. Risk oranı noktasal tahmini MIDCAB lehine %12'lik bir risk azalmasına işaret etse de bu bulgunun istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmektedir. Şekil 5 ile bu bulgular ayrıntılı olarak gözlemlenebilmektedir.

Şekil 5. MIDCAB ve PCI Grupları Arasındaki Genel Mortalite Oranları İçin Yapılan Meta-Analizin Orman Grafiği



Hesaplanan %95'lik güven aralığının 1.0 değerini (etki yok çizgisi) içermesi, bu sonucun tesadüfi olabileceğini ve eldeki verilerle bir grubun diğerine mortalite açısından üstün olduğunu kanıtlanamadığını göstermektedir. Bu bulgu, her iki revaskülarizasyon stratejisinin de uzun dönem sağkalım üzerinde benzer etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmalar arasındaki anlamlı heterojenlik, bu genel

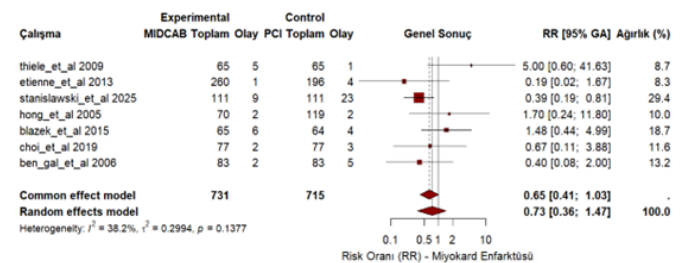
yorumu yaparken dikkatli olmayı gerektirmektedir. Bu durum, dahil edilen çalışmaların mortalite sonuçlarının birbiriyle tam olarak tutarlı olmadığını ve bu farklılığın hasta popülasyonları, takip süreleri veya çalışmanın yapıldığı merkez gibi ölçülmemiş faktörlerden kaynaklanabileceğini akla getirmektedir. Dolayısıyla, mevcut kanıtlar bütününde, MIDCAB'ın PCI'a kıyasla mortaliteyi azalttığına dair kesin bir sonuca varılamamıştır.

Tablo 5. MIDCAB ve PCI Karşılaştırmasında Miyokard Enfarktüsü (MI) Riski İçin Meta-Analiz Sonuçları

Model	Çalışma Sayısı (k)	Risk Oranı (RR)	95% Güven Aralığı (GA)	p	Heterojenlik (I ²)
Sabit Etki Modeli	12	0.89	0.74 – 1.07	.213	62.3%
Rassal Etki Modeli	12	0.88	0.64 – 1.21	.425	

İki revaskülarizasyon stratejisinin karşılaştırıldığı bir diğer önemli klinik sonlanım noktası da miyokard enfarktüsü (MI) riskidir. Bu sonlanım noktası için yapılan meta-analizin sayısal özet sonuçları Tablo 5'te sunulmakta, her bir çalışmanın ve birleştirilmiş sonucun görsel dökümü ise Şekil 6'daki orman grafiğinde yer almaktadır. Yedi çalışmanın verilerini birleştiren rassal etki modeli, MIDCAB ve PCI grupları arasında MI riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur ($RR = 0.73$, 95% GA [0.36 – 1.47], $p = .378$). Risk oranı noktasal tahmini, MIDCAB grubunda %27'lik bir risk azalması eğilimine işaret etse de bu bulgunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı anlaşılmaktadır. Hesaplanan %95'lik güven aralığının 1.0 değerini (etki yok çizgisi) içermesi, bu sonucun tesadüfi olabileceğini ve eldeki kanıtlarla bir tedavi yönteminin diğerine üstünlüğünün kesin olarak kanıtlanamadığını göstermektedir.

Şekil 6. MIDCAB ve PCI Grupları Arasındaki Miyokard Enfarktüsü (MI) Riski İçin Yapılan Meta-Analizin Orman Grafiği



Analizin bir diğer önemli bulgusu ise, çalışmalar arasındaki heterojenlik düzeyiyle ilgilidir. Miyokard enfarktüsü sonlanım noktası için yapılan analizde, çalışmalar arasında düşük-orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir heterojenlik saptanmıştır ($I^2 = 38.2\%$, $p = .138$). Bu durum, dahil edilen yedi çalışmanın MI sonuçları açısından büyük ölçüde tutarlı olduğunu ve bulguların farklı popülasyonlarda benzer bir eğilim gösterdiğini düşündürmektedir. Her iki revaskülarizasyon yönteminin de kendine has miyokard hasarı

mekanizmaları bulunmaktadır; PCI sırasında görülebilen periprosedürel MI riski ile cerrahi sırasındaki klempleme veya greftleme kaynaklı hasar riski, nihayetinde benzer güvenlik profilleriyle sonuçlanmış olabilir. Bu nedenle, daha invaziv bir yöntem olan MIDCAB'ın, PCI'a kıyasla MI riskini artırmadığının gösterilmesi, prosedürün güvenliği açısından önemli bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Mevcut kanıtlar, iki gruptan birinin MI riskini azaltmada diğerine bariz bir üstünlüğü olduğunu göstermemekle birlikte, cerrahi seçeneğin bu önemli sonlanım noktasında ek bir risk teşkil etmediğini ortaya koymaktadır.

Tablo 6. TVR için Takip Süresi ile Meta-Regresyon Sonuçları (Mixed-Effects Model, k = 13)

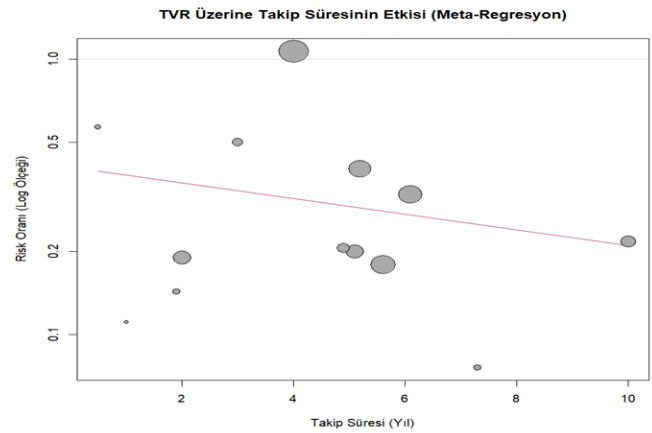
Parametre	B	SE	z	p	95% GA Alt	95% GA Üst
Sabit Terim	-0.904	0.573	-1.578	.115	-2.027	0.219
Takip Süresi (yıl)	-0.065	0.108	-0.605	.545	-0.277	0.147
Model Özellikleri				Değer		
Model Türü				Mixed-Effects Model (REML)		
Çalışma Sayısı (k)				13		
Log-Likelihood				-13.20		
AIC / AICc / BIC				32.40 / 35.82 / 33.59		
Tau ² (Heterojenlik Varyansı)				0.355 (SE = 0.287)		
Tau				0.596		
I ² (Açıklanamayan Varyans Oranı)				61.1%		
H ² (Toplam / Örneklem Varyansı)				2.57		
R ² (Açıklanan Heterojenlik)				0.0%		
Artık Heterojenlik Testi (QE, df = 11)				39.61, p < .001		
Moderatör Testi (QM, df = 1)				0.37, p = .545		

Çalışmalar arasında Hedef Damar Revaskülarizasyonu (TVR) sonuçları açısından gözlemlenen yüksek heterojenliğin ($I^2 = 74.4\%$) kaynaklarını daha ileri düzeyde araştırmak ve bu farklılığın sistematik bir değişkene bağlı olup olmadığını test etmek amacıyla, bir moderatör olarak takip süresi kullanılarak meta-regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analizin temel amacı, MIDCAB ve PCI arasındaki tedavi etkisi farkının, çalışmaların takip süreleri uzadıkça istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişip değişmediğini ortaya koymaktır. Yapılan bu ileri analizin detaylı istatistiksel sonuçları Tablo 6'da sunulmuş, regresyon modelinin görsel bir temsili ise Şekil 7'deki balon grafiği ile sağlanmıştır. Meta-regresyon modeli, takip süresinin TVR sonuçları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir moderatör etkisi olmadığını ortaya koymuştur ($p = .545$). Takip süresi değişkeni için hesaplanan katsayının (-0.065) sıfıra çok yakın olması ve istatistiksel anlamlılığa ulaşamaması, MIDCAB'ın PCI'a olan üstünlüğünün zamanla sistematik bir şekilde artmadığını veya azalmadığını, aksine bu etkinin farklı takip sürelerine sahip çalışmalarda tutarlı bir şekilde korunduğunu göstermektedir.

Meta-regresyon modelinin bir diğer önemli çıktısı da takip süresinin mevcut heterojenliği ne ölçüde açıkladığı ile ilgilidir. Tablo 6'da sunulan model özelliklerine göre, R^2 (açıklanan heterojenlik) değerinin %0.0 olarak hesaplanması, çalışmalar arasındaki sonuç farklılıklarının neredeyse hiçbirinin takip sürelerindeki değişkenlik ile açıklanamadığını kanıtlamaktadır. Nitekim, modele takip süresi değişkeni eklendikten sonra dahi, geriye kalan artık heterojenliğin hala istatistiksel olarak anlamlı

ve yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır ($QE(11) = 39.61$, $p < .001$; $I^2 = 61.1\%$). Bu bağlam, çalışmalar arasındaki sonuç farklılıklarının altında yatan nedenlerin, takip süresinden ziyade, ölçülmemiş veya modele dahil edilmemiş başka klinik ve metodolojik faktörlerden kaynaklandığına işaret etmektedir. Bu faktörler arasında, çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının temel risk profillerindeki farklılıklar, PCI kollarında kullanılan spesifik stent türleri veya cerrahi kollarındaki operatör deneyimi gibi değişkenler bulunmaktadır.

Şekil 7. TVR Üzerine Takip Süresinin Etkisini Gösteren Balon Grafik (Meta-Regresyon)



Bu bulguların görsel bir teyidi, Şekil 7'de sunulan balon grafiği ile de elde edilmektedir. Grafikte, her bir çalışmayı temsil eden balonların (balon büyüklüğü çalışmanın ağırlığını gösterir) takip süresine (X eksen) göre konumlandığı görülmektedir. Ortadaki regresyon çizgisinin neredeyse yatay bir seyir izlemesi, takip süresi ile tedavi etkinliği arasında güçlü bir ilişki olmadığını görsel olarak doğrulamaktadır. Çalışmaların regresyon çizgisi etrafındaki geniş dağılımı ise, model tarafından açıklanamayan ve hala devam eden yüksek artık heterojenliğin bir yansıması olarak yorumlanmıştır. Özetle, meta-regresyon analizi, takip süresinin TVR sonuçları üzerindeki heterojenliği açıklayan bir faktör olmadığını göstermiş ve bu farklılığın kökenlerinin daha karmaşık ve çok faktörlü olduğunu düşündürmüştür.

TARTIŞMA

Bu meta-analiz çalışmasında, koroner arter hastalığı olan bireylerde minimal invaziv direkt koroner arter bypass (MIDCAB) ile perkütan koroner girişim (PCI) yöntemlerinin beş temel klinik sonlanım üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen birleştirilmiş sonuçlar, bazı sonlanım noktalarında yöntemler arasında anlamlı farklar bulunduğunu göstermiştir. Özellikle tekrar damar revaskülarizasyonu (TVR) açısından MIDCAB, istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük sunmuştur ($RR = 0.30$, %95 GA [0.19–0.47]). Benzer şekilde, majör advers kardiyak ve serebrovasküler olaylar (MACE) açısından da cerrahi tedavi lehine anlamlı bir azalma saptanmıştır ($RR = 0.65$, %95 GA [0.43–0.99]).

MIDCAB'ın TVR üzerindeki belirgin avantajı, sol ön inen artere (LAD) yapılan LIMA greftlemesinin, yalnızca mevcut lezyonu değil, aynı zamanda damar segmentini ilerleyen aterosklerotik süreçlere karşı koruma potansiyeliyle açıklanabilir. Buna karşılık, PCI'da kullanılan stentlerin sınırlı alanı kapsaması ve diğer damar bölgelerinde yeni lezyon riskinin devam etmesi, tekrar müdahale ihtiyacını artırmaktadır.

TVR analizinde gözlenen yüksek heterojenlik düzeyi ($I^2 = 74.4\%$) nedeniyle, çalışmalar randomize kontrollü (RCT) ve gözlemsel olarak alt gruplara ayrılarak analiz tekrar edilmiştir. Üç RCT çalışmasında MIDCAB lehine çok belirgin bir avantaj ($RR = 0.17$, %95 GA [0.04–0.65]) bulunmuş ve heterojenlik saptanmamıştır ($I^2 = 0.0\%$). On gözlemsel çalışmada da benzer bir etki gözlenmiş ($RR = 0.31$, %95 GA [0.19–0.51]), ancak heterojenlik daha yüksektir ($I^2 = 78.8\%$). Buna rağmen, alt gruplar arasında etki büyüklüğü açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = .39$). Takip süresinin TVR üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamış ($p = .545$) ve meta-regresyon modelinde bu değişkenin heterojenliği açıklamadığı belirlenmiştir. Bu bulgu, farklılıkların hasta profili, stent türü veya cerrahi deneyim gibi faktörlerden kaynaklandığını düşündürmektedir.

MACE analizinde elde edilen sonuçlar da MIDCAB lehine belirgin bir eğilim göstermiştir. Sekiz çalışmanın değerlendirildiği analizde, orman grafiğindeki birleşik etki noktasının 1.0'ı kesmemesi, anlamlı farkı teyit etmektedir. Bu farkın temel kaynağının büyük ölçüde TVR oranlarındaki düşüş olduğu düşünülmektedir.

Buna karşılık, mortalite, miyokard enfarktüsü (MI) ve inme oranları açısından MIDCAB ve PCI grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Mortalite için risk oranı MIDCAB lehine %12 azalmayı işaret etse de (%95 GA [0.64–1.21]), istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ayrıca mortalite analizinde orta düzeyde heterojenlik bulunmuştur ($I^2 = 62.3\%$), bu da çalışmalar arası farklara dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Farklı hasta grupları, merkezler ve takip süreleri bu heterojenliğin potansiyel kaynaklarıdır.

MI açısından da MIDCAB lehine %24 azalma eğilimi gözlenmiş ($RR = 0.76$, %95 GA [0.38–1.51]) ancak güven aralığı istatistiksel anlamlılığı dışlamamıştır. MI analizinde heterojenlik daha düşüktür ($I^2 = 38.2\%$) ve çalışmalar arasında daha tutarlı sonuçlar bildirilmiştir. MIDCAB gibi invaziv bir prosedürün MI riskini artırmadığının gösterilmesi, güvenlik açısından önemli bir bulgudur. PCI'da periprocedürel MI, MIDCAB'da ise cerrahi kaynaklı miyokard hasarı riski olmakla birlikte, bu risklerin klinik sonuçlara benzer şekilde yansdığı görülmektedir.

İnme riski açısından da iki yöntem arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($RR = 0.74$, %95 GA [0.33–1.68]). Bu sonuçlar noktasında yer alan beş çalışmada heterojenlik

saptanmamıştır ($I^2 = 0.0\%$), bu da çalışmaların tutarlı sonuçlar verdiğini göstermektedir.

Genel olarak bu meta-analiz, MIDCAB'ın özellikle TVR ve MACE gibi önemli klinik sonuçları açısından PCI'ya kıyasla üstünlük sağladığını, ancak mortalite, MI ve inme gibi diğer sonuçlar açısından iki yöntemin benzer güvenlik ve etkinlik profili sunduğunu göstermektedir.

MIDCAB ve PCI prosedürleri arasındaki sağlık ekonomisi açısından bakıldığında hastane kalış süresi, yoğun bakım ihtiyacı, maliyetler, tekrar müdahale oranlarına (TVR) yoğunlaşmaktadır. MIDCAB hastalarının ortalama hastane kalış süresi 9.12 gün ile PCI'ya kıyasla (3.62 gün) daha uzundur(2,3,4,5,10,11,12). Yoğun bakımda kalış süresi ise her iki grup için benzerdir (MIDCAB: 1.95 gün, PCI: 1.8 gün) (5,10,12).

Hastane kalış maliyeti açısından MIDCAB, PCI'ya göre belirgin şekilde daha pahalıdır. Avrupa verilerine göre MIDCAB maliyeti yaklaşık 10.879 €, PCI için ise 4.009 €'dur(5). ABD verilerine göre ise bu fark daha da belirgindir (MIDCAB: 25.996 \$, PCI: 11.948 \$)(6).

Ancak uzun vadede tekrar damar revaskülarizasyonu (TVR) oranları MIDCAB lehine daha düşüktür. MIDCAB'da TVR oranları %0–7.2 iken, PCI'da %5.2–21.4 arasında değişmektedir. TVR sonrası maliyetler de PCI'da ortalama 9,192 \$, MIDCAB'da ise 14,684 \$ olarak raporlanmıştır(6). Bu bulgular, MIDCAB'ın başlangıçta daha yüksek maliyetli olmasına rağmen, uzun vadede daha düşük revaskülarizasyon oranları bu alanda maliyet-etkililik analizleri yapılarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

SONUÇ

Minimal invaziv cerrahi uygulamaları ile ilaç salınımlı stentlerin karşılaştırıldığı bu çalışma, invaziv işlem düzeylerinin ve müdahale sonrası komplikasyonların hasta prognozuna etkisini değerlendirme yönüyle oldukça anlamlıdır. Literatürde MIDCAB yaklaşımının, klasik CABG'ye kıyasla daha az travmatik bir yöntem olması ve PCI'ya oranla daha uzun süreli damar açıklığı sağlaması nedeniyle öne çıktığı bilinmektedir. Bu bağlamda yapılan karşılaştırmalarda, özellikle hedef damar revaskülarizasyonu açısından MIDCAB'ın istatistiksel olarak anlamlı avantaj sunduğu görülmektedir. MIDCAB uygulanan hastalarda tekrar girişim gereksiniminin daha düşük olması, yöntemin damar dayanıklılığı ve cerrahi etkinlik bakımından önde olduğunu düşündürmektedir. Stent temelli yaklaşımlarda ise restenoz ve stent trombozu gibi sorunlar, tekrar müdahale riskini artırmaktadır. TVR oranlarının MIDCAB lehine düşük bulunması bu nedenle beklenen bir bulgudur.

Miyokard enfarktüsü (MI) oranları açısından yapılan değerlendirmelerde iki yöntem arasında istatistiksel olarak

anlamli bir fark saptanmamıştır. Bu durum çalışmaları arasındaki heterojenlik düzeyiyle ilgilidir. Miyokard enfarktüsü sonlanım noktası için yapılan analizde, çalışmalar arasında düşük-orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir heterojenlik saptanmıştır ($I^2 = 38.2\%$, $p = .138$). Bu durum, dahil edilen yedi çalışmanın MI sonuçları açısından büyük ölçüde tutarlı olduğunu ve bulguların farklı popülasyonlarda benzer bir eğilim gösterdiğini düşündürmektedir.

Mortalite açısından yapılan karşılaştırmalarda iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her ne kadar bazı çalışmalar MIDCAB lehine daha düşük mortalite oranları bildirirse de bu farkın anlamlı düzeye ulaşmadığı anlaşılmaktadır. Bu bulgu, mortalite ölçütü açısından her iki yöntemin de kısa ve orta vadede benzer güvenlik profili sunduğunu düşündürmektedir.

MACE (majör advers kardiyak olaylar) karşılaştırması yapılmak istenmiş olsa da çalışmalarda MACE tanımındaki farklılıklar karşılaştırılabilirliği kısıtlamaktadır. Bazı yayınlarda yalnızca mortalite, MI ve TVR dahil edilirken, bazıları inme ve hastane yeniden yatış gibi olayları da kapsamaktadır. Tanımda birlik sağlanamaması, verilerin bütüncül bir analizle değerlendirilememesine neden olmuştur. Bununla birlikte tanımı açık biçimde verilen çalışmalarda MIDCAB'ın MACE oranları açısından dezavantaj yaratmadığı görülmektedir. Tanımsal heterojenlik göz önüne alındığında, MACE verileriyle yapılan meta-analizlerin ciddi sınırlılıklar taşıyabileceği anlaşılmaktadır.

İnme ve serebrovasküler olaylar gibi kardiyovasküler dışı komplikasyonlara ilişkin veriler sınırlı düzeydedir. Bazı çalışmalarda bu tür advers olaylar doğrudan raporlanmamış ya da MACE kapsamına dahil edilmiştir. Sayıca az çalışma bu çıktıyı ayrı olarak sunduğundan, inme üzerine doğrudan meta-analiz yapmak mümkün olmamıştır. Ancak MIDCAB prosedürünün serebral embolizasyon riskini azaltan yapısı nedeniyle teorik olarak daha güvenli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu tür komplikasyonların nadir görülmesi, anlamlı fark elde etmeyi güçleştirmiştir.

Takip süreleri açısından çalışmalar arasında farklılık gözlemlenmektedir. Bazı yayınlar 6 ay ile 1 yıl arasında kısa dönem sonuçlara odaklanırken, diğerleri 3 yıla kadar uzanan uzun dönem veriler sunmaktadır. Bu nokta, özellikle revaskülarizasyon ihtiyacı gibi zaman içinde değişebilen çıktılar açısından önemli bir farklılık yaratmaktadır. Bu nedenle çalışmada sunulan analizlerin heterojenlik değerleri yüksek çıkmış ve rastgele etkiler modeli tercih edilmiştir. Takip süresinin analizlerde etkili bir kovaryant olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Elde edilen bulgular, cerrahi ve girişimsel yöntemlerin belirli avantaj ve sınırlılıklarla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. MIDCAB, teknik olarak daha zorlayıcı

olsa da TVR gibi kardiyak olayların önlenmesinde daha avantajlı görülmektedir. PCI yöntemleri ise hasta konforu, hastanede kalış süresi ve operasyon kolaylığı açısından avantaj sağlamaktadır. Çalışmada kullanılan verilerin çok merkezli olması ve bazı klinik bilgilerin eksikliği metodolojik sınırlılık yaratmaktadır.

KAYNAKLAR

- Hannan EL, Zhong Y, Cozzens K, Adams DH, Girardi L, Chikwe J, et al. Revascularization for Isolated Proximal Left Anterior Descending Artery Disease. *Ann Thorac Surg*. 2021;112:555–63.
- Barsom EA, Azab B, Patel N, Spagnola J, Shariff MA, Kaleem U, Morcus R, Asti D, McGinn JT Jr, Lafferty J, McCord DA. Long-term Outcome after Percutaneous Coronary Intervention Compared with Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Surgery in the Elderly. *Open Cardiovasc Med J*. 2016;10:11–8. doi: 10.2174/1874192401610010011.
- Blazek S, Rossbach C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Stiermaier T, Lurz P, Holzhey D, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Pt A):30–8. doi: 10.1016/j.jcin.2014.08.006.
- Thiele H, Neumann-Schriedewind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(25):2324–31. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.032.
- Merkle J, Zerrouh M, Sabashnikov A, et al. Minimally invasive direct coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention of the LAD: costs and long-term outcome. *Perfusion*. 2018;34(4):323–329. doi:10.1177/0267659118820771
- Patel NC, Hemli JM, Seetharam K, Singh VP, Scheinerman SJ, Pirelli L, Brinster DR, Kim MC. Minimally invasive coronary bypass versus percutaneous coronary intervention for isolated complex stenosis of the left anterior descending coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(5):1839–1846.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.04.171.
- Etienne PY, Glineur D, Papadatos S, Kalscheuer G, Mair Y, Boodhwani M, et al. Comparison of Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Surgery With Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients With Left Anterior Descending Coronary Artery Disease. *Innovations*. 2009;4(6):340–4.
- Etienne PY, D'hoore W, Papadatos S, Mair Y, El Khoury G, Noirhomme P, et al. Five-year follow-up of drug-eluting stents implantation vs minimally invasive direct coronary artery bypass for left anterior descending artery disease: a propensity score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:884–90. https://doi.org/10.1093/ejcts/etz137
- Stanislowski R, Aboul-Hassan SS, Pleszko K, Awad AK, Stankowski T, Peksa M, Nawotka M, Moskal L, Marczak J, Torregrossa G, Hiczkiewicz J, Cichon R. Long-term outcomes of minimally invasive direct coronary artery bypass vs second generation drug eluting stent for management of isolated left anterior descending artery disease. *Int J Cardiol*. 2025;422:132935. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132935.
- Hong SJ, Lim DS, Seo HS, Kim YH, Shim WJ, Park CG, Oh DJ, Ro YM. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation vs. minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) in patients with left anterior descending coronary artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64(1):75–81. doi: 10.1002/ccd.20238.
- Benedetto U, Raja SG, Soliman RF, Albanese A, Jothidasan A, Ilsley CD, Amrani M; Harefield Cardiac Outcomes Research Group. Minimally invasive direct coronary artery bypass improves late survival compared with drug-eluting stents in isolated proximal left anterior descending artery disease: a 10-year follow-up, single-center, propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):1316–22. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.062. Epub 2014 Jan 15. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(3):947.
- Choi W, Chang HW, Kang SH, Yoon CH, Cho YS, Youn TJ, Chae IH, Kim DJ, Kim JS, Park KH, Kim HS, Lim C, Suh JW. Comparison of Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass and Percutaneous Coronary Intervention Using Second-Generation Drug-Eluting Stents for Coronary Artery Disease - Propensity Score-Matched Analysis. *Circ J*. 2019;83(7):1572–1580. doi: 10.1253/circj.CJ-18-1330.
- Ben-Gal Y, Mohr R, Braunstein R, Finkelstein A, Hansson N, Hendler A, et al. Revascularization of Left Anterior Descending Artery With Drug-Eluting Stents: Comparison With Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:2067–71.
- Cohen DJ, Osnabrugge RL, Magnuson EA, Wang K, Li H, Chinnakondepalli K, Pinto D, Abdallah MS, Vilain KA, Morice MC, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW, Serruys PW; SYNTAX Trial Investigators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with 3-vessel or left main coronary artery disease: final results from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2014;130(14):1146–57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009985.
- Rao C, Aziz O, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, Athanasiou T. Cost effectiveness analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ*. 2007;334(7594):621. doi: 10.1136/bmj.39112.480023.BE.

Tedavilere Eklenen Yeni Nesil Probiyotikler: Ailenin Yeni Üyeleri

Next-Generation Probiotics Added to Therapies: New Members of the Family

Funda Şahin^{*1}, Hakan Temiz².

1 Funda ŞAHİN, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. Merkez, Adıyaman, Türkiye, fundasahin@yahoo.com , <https://orcid.org/0000-0001-8406-2011>

2 Hakan TEMİZ, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. Sur, Diyarbakır, Türkiye, drhakantemiz@gmail.com , <https://orcid.org/0000-0002-3402-2625>

*Corresponder author: Funda ŞAHİN, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. Merkez, Adıyaman, Türkiye, fundasahin@yahoo.com , <https://orcid.org/0000-0001-8406-2011>

Abstract

Recent and ongoing advances in gut microbiome research have highlighted the potential role of previously unexplored aspects of the intestinal microbiota as a source of beneficial probiotic microbes. In line with these developments, both public awareness and the utilization of next-generation probiotics (NGPs) have been increasing. Consequently, academic and industrial research has focused on identifying and characterizing novel microbial strains for the development of NGPs. At present, there is growing interest in NGPs as biotherapeutics capable of modulating the gut microbiome and influencing the progression of various diseases. The aim of this review is to draw attention to NGPs that are considered to exert effects on disease development through their presence in the gut, and to provide insights into promising candidates such as *Paecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *Prevotella copri*, *Christensenella minuta*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Eubacterium hallii*, and *Roseburia* spp. Current studies point to the beneficial roles of NGPs and suggest that these microorganisms may represent promising therapeutic options in the future. However, although many of these microorganisms are thought to have potential for the prevention and treatment of chronic diseases, clinical studies in humans remain limited. As a result, regulatory approval of such probiotics is still rare. In this review, we highlight the key aspects of NGPs and provide an overview of the major challenges that currently hinder their widespread clinical application. Furthermore, we emphasize the need for future studies to focus on the isolation of these probiotics, the elucidation of their mechanisms of action, comprehensive safety assessments, and the demonstration of their clinical efficacy in humans.

Keywords: Next-generation probiotics, microbiota, immune modulation, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*

Özet

Bağırsak mikrobiyomu araştırmalarındaki güncel ve devam eden gelişmeler, bağırsak mikrobiyotasının potansiyel olarak faydalı probiyotik mikropların keşfedilmemiş bir yönlerinin rolüne işaret etmiştir. Bu gelişmeler doğrultusunda hem toplum bilinci hem de yeni nesil probiyotiklerin kullanımı artmaktadır. Bu nedenle; akademik ve endüstriyel araştırmalar, yeni nesil probiyotiklerin (YNP'ler /next-generation probiotics) geliştirilmesi için yeni mikrobiyal suşları belirleme ve araştırma yönündedir. Günümüzde, bağırsak mikrobiyomunu değiştiren ve çeşitli hastalıkların gelişimini etkileyen biyoterapötikler olarak YNP'lere olan ilgi artmaktadır. Bu derlemenin amacı, bağırsakta bulunmalarının çeşitli hastalıkların gelişimi üzerinde etkili olabileceği düşünülen YNP dikkat çekmek ve özellikle *Paecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *Prevotella copri*, *Christensenella minuta*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Eubacterium hallii* ve *Roseburia* spp. gibi bazı adaylar hakkında bilgi sunmaktır. Mevcut çalışmalar, YNP'lerin faydalı rollerine işaret etmekte ve bu mikroorganizmaların gelecekte ümit verici tedavi seçenekleri sunabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, söz konusu mikroorganizmaların çoğunun çeşitli kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel taşıdığı düşünülsede, insanlar üzerinde yapılmış klinik araştırmalar hâlen sınırlıdır. Bu nedenle, bu probiyotiklerin otoriteler tarafından onaylanması nadir görülmektedir. Derlememizde, YNP'lerle ilgili temel noktalar ele alınmakta ve geniş klinik uygulamalarını engelleyen başlıca sorunlara dair bir bakış açısı sunulmaktadır. Ayrıca, gelecekteki araştırmaların bu probiyotiklerin izolasyonu, etki mekanizmalarının aydınlatılması, güvenlik değerlendirmeleri ve insanlar üzerinde klinik etkinliklerinin ortaya konulmasına odaklanması gerektiği vurgulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Yeni nesil probiyotikler, mikrobiyota, immün modülasyon, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*

Received: 23/05/2025

Accepted: 22/10/2025

Published Online: 30/12/2025

Cite this article: Şahin F, Temiz H. Next-Generation Probiotics Added to Therapies: New Members of the Family. Turk J Health S. 2025;6:3: X-X. <http://dx.doi.org/10.29228/tjhealthsport.82216>



GİRİŞ

Bağırsak bakterilerinin dokunun homeostazını korumada ve konak metabolizmasını düzenlemedeki rolleri hakkında bilgileri arttıkça; mikrobiyotanın bileşiminin ve işlevinin karakterize edilebilmesine yönelik genetik dizileme ve biyoenformatik araçlarının önemi artmaktadır [1]. Bu tür yeni araştırma araçlarının kullanılması ile, bağırsak bakterilerinin, hastaların tedavisinde yeni potansiyel terapötik olarak ortaya çıkması beklenilmektedir [2, 3]. Özellikle mikrobiyota disbiyozusunda, bağırsak komensalleri ile konak hücreleri arasındaki etkileşimin moleküler mekanizmalarının anlaşılması ile bağırsak homeostazi yoluyla bağışıklığı nasıl koruduğu aydınlatılacaktır [4, 5]. Mikrobiyota ve mikrobiyom araştırmalarındaki ilerlemelerle birlikte, ilgili bakteri suşları tek tek taranmakta, izole edilmekte ve inflamasyonla olan ilişkileri yeniden karakterize edilmektedir. Elde edilen bilgiler arttıkça, *Paecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *Prevotella copri*, *Christensenella minuta*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii* gibi bakterilerin, yeni nesil probiyotikler (YNP) olarak ortaya çıkması beklenilir. YNP araştırmaları ile birlikte, bu bakterilerin birçok rahatsızlıkların tedavisine yardımcı olabilecek potansiyele sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu incelemede, umut vaat eden yeni YNP'lerin özelliklerinin tanımlanması ve olası tedavi potansiyellerine yönelik bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

MİKROBİYOTA ile KONAK BAĞIRSAK BAĞIŞIKLIĞI ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

Konağın doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi, mikrobiyom tarafından geliştirilir ve konak-mikrop simbiyozunun sağlanmasını sağlar [6]. Bağırsak mikrobiyotası, mezenterik lenf düğümleri, doğal ve kazanılmış bağışıklık hücreleri ve ilgili metabolitler ile birlikte bu dokunun bağışıklık sisteminin büyük bir bölümünü oluşturur [7]. Mikrobiyotanın kolonizasyonu ve bağışıklık sisteminin gelişmesi doğum eyleminin gerçekleşmesine paralel olarak başladığı düşünülmektedir [8]. Fetüsün gelişim sürecinde, farklı dönemlerde üretilen ve henüz tam olgunlaşmamış bağışıklık hücreleri (dendritik hücreler, monositler, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, doğal lenfoid hücreler [ILC] ve nötrofiller) gelişim göstermektedir. Bu hücreler antijenlere karşı düşük yanıt oluşturur ve proinflamatuvar sitokin üretimine başlar [8, 9]. Granülosit, NK, dendritik hücreler ve makrofajlar doğuştan gelen bağışıklık hücreleridir; patojenleri fagosite ederek sitokinleri ve kemokinleri salgırlar. Sitokinler, belirli bir patojene özgü antikorlar üretilen, B ve T hücreleri (yardımcı T hücreleri "Th hücreleri", Sitotoksik T hücreleri ve Düzenleyici T hücreleri "Treg hücreleri") bağışıklığın temelini oluşturur [10]. Mikrobiyota, özellikle T hücrelerinin (CD4 ve CD8) büyümesi, farklılaşması ve fonksiyonel aktivitesini yönlendirerek hem doğuştan gelen hem de kazanılmış

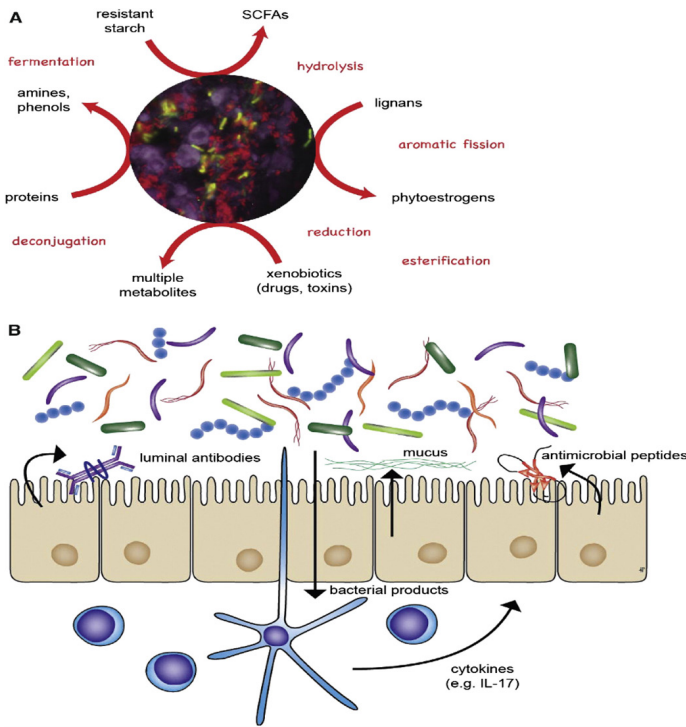
bağışıklık yanıtlarının şekillenmesinde merkezi bir rol oynar. Komensal mikroorganizmalar, T hücresi alt gruplarını (Th1, Th2, Th17 ve Treg hücreleri) spesifik polarizasyon yollarını indükleyebilir; bu da enfeksiyonlara karşı uygun bağışıklık yanıtının gelişmesini veya aşırı inflamatuvar yanıtların baskılanmasını sağlar [11-14].

Bazı mikrobiyal türler (*Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus salivarius*), Th1 hücrelerini indükleyerek proinflamatuvar yanıtları desteklerken, bazıları (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus delbrueckii*) Th2 yanıtlarını inhibe ederek atopik ve alerjik durumların gelişimini sınırlandırabilir [15, 16]. Özellikle segmentli filamentöz bakteriler (SFB) ve *Prevotella* türleri gibi simbiyontların, mukozal bağışıklıkta etkili olan Th17 hücrelerinin farklılaşmasını güçlü biçimde indüklediği bilinmektedir [17]. Bu hücreler, İnterlökin-17 (IL-17) gibi sitokinler aracılığıyla epitel bariyer savunmasının güçlendirilmesine katkı sağlamaktadır. Diğer bir yandan, *Bacteroides* ve *Bifidobacterium* gibi bakteriler, immün toleransın sürdürülmesinde kritik rol oynayan Treg hücrelerinin aktivasyonu ve genişlemesine öncü olmaktadır [18, 19]. Mikrobiyal metabolitler de bu süreçlerde önemli rol oynar. Özellikle kısa zincirli yağ asitlerinden (KZYA'leri) olan bütirat, propionat ve pentanoat, antijen sunan hücreler üzerinden sitokin üretimini ve T hücre aktivitesini modüle eder. Ayrıca bazı bakterilerin ürettiği sfingolipidler, NK hücrelerinin aktivitesini düzenleyerek inflamatuvar dengeyi korumasına katkıda bulunur [20]. Treg hücrelerinin farklı alt tipleri, bağırsakta lokalize mikro çevreye özgü mikrobiyal sinyaller doğrultusunda şekillenmekte ve bu durum immün homeostazın sürdürülebilirliği açısından kritik önem taşımaktadır [21]. Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası ile T hücreleri arasındaki karşılıklı etkileşimler, konak immün sisteminin dengesini koruyan ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde belirleyici olan anahtar mekanizmaları temsil etmektedir. Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) aracılığıyla, goblet hücrelerinden münin glikoproteinleri, plazma hücrelerinden IgA ve epitel hücrelerinden de antimikrobiyal proteinler salgılanır. B hücrelerinin IgA salgılayan plazma hücrelerine dönüştüğü Peyer plaklarına ve mezenterik lenf düğümlerine geçtikten sonra, dendritik hücreler (DC'ler) mikroorganizmaları absorbe eder. Aynı zamanda, *Bacteroides fragilis* polisakkarit A'dan (PSA) aktive edilen bağırsak DC'leri, düzenleyici İnterlökin-10 (IL-10) üretiminden sorumlu olan T (Treg) hücreleridir ve mikrobiyota bileşimi salgılanan antimikrobiyal proteinler tarafından değiştirilebilir. M hücresi olarak da ifade edilen makrofajlar sindirim sistemi lamina propriyasına geçtikten sonra düzenli görevlerini yerine getirirler ve IL-10 salgırlar [22].

MİKROBİYAL BAĞIRSAK DİSBIYOZU

Disbiyozis, mikrobiyal türlerin artışına bağlı olarak dengesizlik durumunu ifade eder ve genellikle bağırsak

bariyerinin bozulması ile artmış inflamatuvar aktiviteyle ilişkilendirilmektedir [23]. Bilindiği üzere, mikroorganizmalar (*Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila* vb.) bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde temel rol alırken, bazı mikroorganizmalar (*Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium nucleatum*) ise proinflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek çeşitli patolojik durumlara zemin hazırlayabilir. Disbiyozisin en temel özellikleri arasında, faydalı mikrobiyal popülasyonun azalması, patobiontların çoğalmasına bağlı olarak mikrobiyal çeşitliliğin kaybı yer almaktadır. Oluşan bu mikrobiyal dengesizlik; inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve bununla birlikte “bağırsak-beyin eksen” bozukluğu ile gelişen nöropsikiyatrik bozukluklar gibi birçok sistemik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Şekil 1) [24, 25]. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda; mikrobiyomun özellikle İBH’lı hastaların bağırsak mikrobiyom profili ile sağlıklı bireylerin profili arasındaki farklılıkları ortaya çıkarmaktadır. Yapılan hem hayvan modellerinde ve hem de insan çalışmalarında bu hastalıkların süregelen bir mikrobiyotaya dengesizliğini vurgulamaktadır. Ancak oluşan bu mikrobiyal değişikliklerin İBH’nın kaynağı mı yoksa sonucu mu olduğu net olarak bilinmemektedir [26-28]. Mikrobiyom araştırmalarının büyük bir bölümü bakteriler üzerinde yoğunlaşsa da, gastrointestinal sistem florası arkeler, mantarlar ve virüsler gibi birçok farklı mikroorganizma tarafından da kolonize edilmektedir [29]. Floradaki bu mikrobiyal çeşitlilik, konak sağlığının korunmasında önemli roller üstlenmekte olup, aynı zamanda hastalık süreçlerine de katkıda bulunmaktadır [30, 31].



Şekil 1. Bağırsak Mikrobiyotasının Metabolik ve İmmünolojik Fonksiyonları [23]. Bağırsak mikrobiyotası, lümenal bileşikleri ikincil metabolitlere dönüştürebilen bir dizi biyokimyasal

reaksiyonları gerçekleştirir (Resim 2A). Bu dönüşüm reaksiyonları (kırmızıyla listelenen örnekler) dönüşümlü olarak alınan toksinleri detoksifiye edebilir ancak diğer durumlarda zararlı olabilen bileşiklerin üretimiyle de sonuçlanabilir. Bağırsak mikrobiyotasının spesifik bileşimi, bağırsak lümeninde faydalı ve zararlı kimyasal dönüşüm reaksiyonları arasındaki dengeyi belirleyebilir. (Resim 2B) Benzer bir şekilde, bağırsak mikrobiyotası, mukozal bağışıklığın tonunu ayarlamak için konak bağışıklık sistemine ve bağırsak epiteline sinyal gönderebilir. Bağırsak mikrobiyotasına yanıt olarak, konak, yerli mikrobiyotaya topluluğunu şekillendirebilen ve çevresel uyaranlara karşı konak tepkilerini başlatabilen çeşitli sitokinler ve konak savunma efektör molekülleri salgılayacaktır.

NEDEN YENİ NESİL PROBİYOTİKLER ÖNEMLİDİR?

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), probiyotikleri “yeterli miktarda alındığında konağa sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlamaktadır [32]. Günümüzde ticari olarak piyasada bulunan probiyotik ürünler, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Saccharomyces* spp., *Bacillus* spp., *Escherichia coli*, *Enterococci* ve *Weissella* spp. gibi sınırlı sayıda mikroorganizmalar ile sınırlıdır [33]. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, insan ve hastalık süreçlerindeki belirleyici yönler ayrıntılı bir şekilde incelenmiş ve bu doğrultuda probiyotikler alanında önemli ilerlemeler katedilmiştir. Bu sayede, tıp ve sağlık alanında giderek daha da fazla önem kazanan “canlı biyoterapötik ürünler” kavramı ile ilgili “yeni nesil probiyotikler” terimi literatürde yer almaya başlamıştır [34]. YNP, geleneksel probiyotik tanımına uymakla birlikte, aynı zamanda, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi’nin (FDA) canlı “biyoterapötik ürün (BÜ)” tanımına da oldukça uygundur. FDA, biyoterapötik ürünlerin tanımlanmasını: “(1) bakteri gibi canlı organizmalar içeren; (2) insanlarda bir hastalığın ya da durumun önlenmesi, tedavisi ya da iyileştirilmesi amacıyla kullanılan; ve (3) aşı olmayan biyolojik bir ürün.” olarak tanımlamaktadır [35-37].

Yakın bir döneme kadar çalışmalarda *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* yer alırken *Clostridium* veya *Bacteroides* gibi geleneksel olmayan probiyotik cinslerden bahseden çalışmaların çoğu, bu mikroorganizmaları doğrudan probiyotik olarak değil, probiyotik tüketimi ile modüle edilmesi gereken patojenik türler olarak ele almıştır. *Faecalibacterium* veya *Akkermansia* gibi diğer cinslerle probiyotik teriminin birlikte kullanımı ise oldukça nadirdir [13]. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* dışındaki bakteriler söz konusu olduğunda, bunların YNP olarak geliştirilmesine yönelik iki temel stratejinin benimsendiği görülmektedir. İlk strateji, mevcut probiyotiklerde olduğu gibi, belirli bir suşun varlığı ya da yokluğu ile sağlıklı bir fenotipi ilişkilendirmek ve bu suş yeterli miktarda uygulandığında söz konusu sağlık durumunun tekrar elde edilip edilemeyeceğini araştırmaktır.

İkinci strateji ise, iyi karakterize edilmiş bir probiyotik suşunu belirli bir molekülü taşımak üzere taşıyıcı olarak kullanmaktır. Bu molekül, güçlü bir şekilde ilişkilendirmek ya da molekülün hastalık fenotipini ortadan kaldırarak sağlığı destekleyeceğini gösteren akılcı bir yaklaşımla seçilmektedir [38].

Kolondaki en bol bulunan iki bakteri ailesi Bacteroidales ve Clostridiales'tir. Bacteroidales üyeleri, ikinci nesil potansiyel probiyotik adayları olarak araştırılmaktadır. Deng ve arkadaşları sağlıklı, anne sütüyle beslenen bir bebeğin dışkısından *B. fragilis* suşu ZY-312'yi izole etmiş ve bu organizmanın kolonositler ve makrofajlarla inkübe edildiğinde mikroorganizmanın konak sağlığına olumlu etki eden özellikleri olduğunu göstermiştir. Bu fenotiplerin ise, makrofajlarda mikrobisidal moleküller üretiminin ve fagositik eylemini desteklendiğini göstermiştir. Ancak, suşun sahip olduğu bu işlevin, suşa bağımlı olduğu görülmektedir. Çünkü, *B. fragilis*'e ait fragilizin toksinlerinin üretebildiği ve bu toksininde kolorektal kanser gelişimi için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Dolayısıyla bu özelliğin YNP'ler için istenilmeyen bir durumdur. Fakat *B. fragilis*'in polisakkarit A (PSA)'a sahip olması ve yapının bağışıklık düzenleyici ve proinflamatuvar etkiye sahip olması, probiyotik olarak kullanılacak suşun özenli bir şekilde tanımlanması gerekir. Tanımlanmanın doğru yapılması geleneksel olarak tanımlanan probiyotikler içinde geçerlidir [39]. Tanımlanan bir diğer YNP üyesi olan, *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23964 suşu insan dışkısından izole edilen ve aynı zamanda da *B. fragilis*'in enterotoksinini kodlamamakta ve PSA üretmemektedir. Yapılan çalışmalarda Faz 1 aşamasını tamamlanmış olup, insan çalışmalarında mikroorganizmanın ısı ile inaktive edilmiş formunun Thomsen-Friedenreich (TFa) özgül immünoglobulin M (IgM) antikorlarının seviyesinin doza ve zamana bağlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Bu antikorlardaki artışın kansere karşı daha güçlü bir bağışıklık yanıtı oluşturabileceğini ve böylece konakçının kanser immün sistemini güçlendirebileceğini öne sürülmüştür. Ancak organizmanın ısı ile inaktive edilmesi, probiyotiklerin temel özelliği olan canlılık kriterini ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca, kansere karşı koruyuculuk gibi bir hedefin doğrulanması için, daha çok klinik çalışmalarına ve en az 20–30 yıllık uzun süreli kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır [40–42]. Diğer bazı *Bacteroides* türleri de olası YNP'ler olarak değerlendirilmiştir. Örneğin, *Bacteroides dorei* D8, kolesterolü in vitro ortamda koprostanole dönüştürebilmiştir ve bu özelliğiyle kolesterol-kardiyovasküler hastalık ekseninde probiyotik olarak değerlendirilmektedir. *Bacteroides acidifaciens*, sadece bu bakteri ile kolonize edilmiş (mono-associated) gnotobiyotik farelerde immünoglobulin A (IgA) üretiminin artırdığı gösterilmiştir. *Bacteroides ovatus*'un bir suşu ise farelere verildiğinde anti-TFa IgM ve immünoglobulin G (IgG) antikor düzeylerini artırmıştır. Kolonda sık görülen diğer bir bakteri cinsi olan *Clostridium*, *Bacteroides* türleri kadar kapsamlı

şekilde araştırılmamıştır. Bununla birlikte, *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 (CBM 588/ diğer adıyla *C. butyricum* FERM BP-2789) adlı suş, özellikle Asya'da olmak üzere 50 yılı aşkın süredir araştırılmaktadır. Sınırlı sayıdaki çalışmalarda; bu organizmanın *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının, *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının, kolesterol düzeylerinin ve kanserin tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir [42, 43].

AİLENİN YENİ ÜYELERİ: YENİ NESİL PROBİYOTİKLER İÇİN ADAYLAR

Yeni nesil dizileme ve biyoenformatik veri tabanları kullanılarak yapılan analizler sayesinde, günümüzde birçok potansiyel YNP'ler hızlı bir şekilde geliştirilmektedir. Günümüzde kullanılan yeni üyeler aşağıda belirtilmiştir.

Bifidobacterium spp.

Bifidobakteriler 1899 yılında ilk olarak Pasteur Enstitüsü'nden Henry Tissier tarafından emzirilen bebeklerin dışkısından izole edilmesiyle, insan sağlığıyla ilişkili en önemli bakteri gruplarından biri olarak kabul edilmiştir [44]. *Bifidobacterium* türleri, *Actinobacteria* şubesi ve sınıfı içerisinde yer alan *Bifidobacteriaceae* ailesine ait, Gram pozitif, spor oluşturmeyen, hareketsiz, zorunlu anaerop ve polimorfik çubuk morfolojisine sahip bakterilerdir [45]. Toplam mikrobiyotanın %1'inden fazlasını oluşturur ve bebeklikte 3-4 aylıkken zirveye ulaşır, ardından yetişkinlikte zamanla azalır. *Bifidobakteriler* yenidoğanlarda baskındır ve emzirilen bebeklerin bağırsak mikroflorasının yaklaşık %95'ini ve mama ile beslenen bebeklerin ise bağırsak mikroflorasının %75'ini oluşturur. Emzirilen bebekler genellikle mama ile beslenen bebeklere kıyasla daha yüksek seviyelerde ve daha çeşitli bir *Bifidobacterium* popülasyonuna sahiptir. *Bifidobakteriler*, gıda takviyesi formunda insan diyetine dahil edilmesiyle birlikte; patojen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların önlenmesinde, immün sistem üzerinde uyarıcı etkileri, antikarsinojenik özellikleri, enfeksiyöz ishal vakalarına karşı korumada, serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesinde ve laktoz intoleransının semptomlarının hafifletilmesi gibi çeşitli olumlu etkileriyle insan sağlığını desteklemektedir [45, 46]. Cani ve ark. çalışmasında, yüksek yağlı diyetin neden olduğu metabolik endotokseminin, bağırsak mikrobiyotasındaki *Bifidobacterium* türlerinin artırılması yoluyla azaltılabileceğini göstermişlerdir. Bu bağlamda, özellikle prebiyotik bir diyet lifi olan oligofruktoz (OFS), *Bifidobacterium* popülasyonunun artışına, plazma LPS düzeylerinin azalmasına, Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) hormonunun uyarılmasına ve buna bağlı olarak iştahın düzenlenmesi ile glikoz homeostazının iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır [47]. Prebiyotiklerle yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, OFS takviyesinin açlık hissini azalttığı, enerji alımını düşürdüğü ve inflamatuvar yanıtları baskılayarak metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu saptanmıştır. GLP-1 ve Peptid YY gibi bağırsak hormonlarının salınımı yoluyla iştahın baskılanması ve enerji

homeostazının düzenlenmesi, bu etkilerin temel mekanizmaları olarak öne çıkmaktadır. Sonuç olarak, Bifidobacterium türlerinin desteklenmesi ve prebiyotiklerin kullanımı, yüksek yağlı diyet kaynaklı metabolik bozuklukların önlenmesinde ve takibinde potansiyel bir aday olarak değerlendirilmektedir [48]. Bifidobakterilerin probiyotik özellikleri arasında en dikkat çekenlerden biri, E. coli, Salmonella ve Helicobacter pylori gibi patojenik mikroorganizmaların neden olduğu gastrointestinal enfeksiyonları önleme yetenekleridir. Bu patojenlerin gastrointestinal sistemi enfekte ederek kolonize etmesi, konak sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Bifidobacterium türlerinin bu patojenlere karşı koruyucu etkileri ise; KZYA üretimi, hidrojen peroksit ve bakteriyosin sentezi, konakçı hücre reseptörleri veya besin kaynakları için rekabet, toksinlere karşı antagonistik etki ve bağışıklık sisteminin uyarılması gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır [49, 50]. Bifidobakterilerin antikarsinojenik potansiyeline ilişkin çeşitli çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bu veriler çoğunlukla hayvan modellerine dayanmaktadır. Mevcut prelinik araştırmalarda, bifidobakteriyel takviyeler genellikle prebiyotiklerle birlikte kullanılmış ve bu kombinasyonun karsinojenik hücre oluşum riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak, bu bulguların insan çalışmalarına genellenebilirliğini destekleyen güçlü ve kesin kanıtlar henüz mevcut değildir. Dolayısıyla, bifidobakteriyel takviyelerin kolorektal kanserin önlenmesindeki etkinliği konusunda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [51]. Bifidobakterilerin genomik yapısının aydınlatılması, bu bakterilerin konakçı ile olan etkileşimlerinin ve metabolik kapasitelerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır [49]. Yeni probiyotik türlerin geliştirilmesi, özellikle konakçıya özgü yararlar sağlayacak suşların seçimi ve uygun taşıyıcı sistemlerin oluşturulmasıyla mümkündür. Bifidobakterilerin metabolik hastalıkları hafifletmedeki potansiyeli, fonksiyonel gıda geliştirme çalışmalarında önemli bir alan oluşturmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, bifidobakterilerin GİS'de etkin kolonizasyonu için uygun prebiyotiklerin geliştirilmesi ve yeni metabolik işlevlerin keşfi üzerine yoğunlaşacaktır.

Prevotella copri

Prevotella, ilk olarak 1990 yılında Shar ve Collins tarafından tanımlanmış, Gram negatif, spor oluşturmeyen, hareketsiz, anaerobik ve bu türler daha önce Bacteroides cinsi içerisinde yer almıştır. 1921 yılında Oliver ve Wherry tarafından insan vücudunun çeşitli yerlerinden izole edilmiş ve kolonilerinin siyah pigmentasyonundan dolayı Prevotella melaninogenica'dan gelmektedir [52]. İnsan bağırsak mikrobiyotasında yer alan Prevotella türleri arasında en iyi tanımlanmış ve en dikkat çeken tür P. copri'dir. Her bireyde bulunmamakla birlikte, bulunduğu durumlarda genellikle yüksek düzeyde kolonizasyon sağlamaktadır [53]. İnsanlarda cilt, ağız boşluğu, vajina ve gastrointestinal sistem dahil olmak

üzere birden fazla vücut bölgesinde bulunur. İnsanlarda Prevotella türlerinin bolluğu ve yaygınlığına rağmen, sağlık ve hastalık üzerindeki rolleri, mikrobiyomdaki işlevleri ve konak-mikrobiyom etkileşimlerine katkıları hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Prevotella cinsi içerisinde bilinen zorunlu patojen türleri barındırmasada; inflamatuvar otoimmün hastalıklar, fırsatçı enfeksiyonlar, bakteriyel vajinozis ve oral biyofilm oluşumu gibi çeşitli rahatsızlıklarla ilişkilendirilmiştir. Ancak bu durumlarda Prevotella'nın doğrudan hastalık nedeni olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır [54]. Benzer şekilde, bağırsakta Prevotella türlerinin özellikle glikoz homeostazı üzerindeki etkilerinin yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu konusunda çelişkiler bulunmaktadır [55]. İnsan mikrobiyomunun bir parçası olduğu göz önüne alındığında, P. copri, konak ile karmaşık ilişkisinden önemli etkiler yaratabilen örnek bir mikrobiyal tür olarak değerlendirilmektedir [54, 56].

P. copri, insan sağlığı üzerindeki etkilerinin faydalı mı yoksa zararlı mı olduğuna dair çelişkili veriler barındırması, son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Zararlı etkileri arasında romatoid artrit (RA), HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu veya ankilozan spondilit gibi hastalıklarda gözlenen artmış mukozal ve sistemik bağışıklık aktivasyonu ile Listeria monocytogenes enfeksiyonunun şiddetlenmesi yer almaktadır. Prevotella ve P. copri'nin RA ile ilişkisi, hem fekal mikrobiyotada yüksek oranda bulunmaları hem de sinovyal sıvıda tespit edilmesiyle bildirilmiştir. Aynı zamanda, P. copri'nin artışı yalnızca RA hastalarıyla değil, aynı zamanda hastalık gelişiminde, genetik yatkınlığı olan bireylerle de ilişkilendirilmiştir. Prelinik çalışmalarda, erken evre RA hastalarından elde edilen ve P. copri açısından zengin fekal transplantasyonlar, RA'ya yatkın fare modellerinde proinflamatuvar TH17 hücre yanıtı ve hastalık fenotipi ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, RA hastalarında P. copri'ye özgü antikorlar aracılığıyla TH17 ve TH1 hücrelerinin inflamatuvar bağışıklık tepkileri gösterildiği rapor edilmektedir [57, 58]. Yapılan çalışmalarda, P. copri'nin diyetle ilişkili insülin direnci üzerindeki etkilerine dikkat çekmekte ve bu etkilerin diyetle bağımlı olarak farklılık gösterebileceğini öne sürülmektedir. Diğer önemli bir nokta ise, P. copri'ye ilişkin birçok çalışma, suş düzeyi varyasyonuna rağmen büyük ölçüde DSM18205 referans suşu temel alınarak yürütülmüştür. Bu durum, konak fenotipleri ile P. copri arasında kurulan ilişkilerin, suş düzeyindeki farklılıklardan etkilenebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, gelecekteki mekanistik ve müdahale çalışmalarında bu genetik ve fonksiyonel çeşitliliğin dikkate alınması büyük önem taşımaktadır [59, 60]. Genel olarak, P. copri'nin konak sağlığı üzerindeki etkilerinin yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu konusunda daha ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

Mevcut bulgular, bazı mikrobiyal taksonların fonksiyonel rollerine ilişkin sonuçlara varılmadan önce dikkatli değerlendirme yapılmasını ve tüm yönlerinin açık bir şekilde ortaya konulması bilimsel açıdan kritik önem taşımaktadır.

Akkermansia muciniphila

Verrucomicrobia şubesine ait olan *A. muciniphila*, insan bağırsak mikrobiyotasında %0,5–5 oranında en çok bulunan türlerden biridir ve ilk kez 2004 yılında Muriel Derrien tarafından, mukusu metabolize edebilen spesifik bir bakteri olarak tanımlanmıştır [61]. *A. muciniphila*'nın germsiz farelerde yapılan mono-ilişkili çalışmalarda özellikle kolonda bağışıklık ve metabolik sinyalleme süreçlerine katıldığını ortaya koymuştur ancak bu bakterinin tam işlevleri halen tam olarak aydınlatılamamıştır [62]. *A. muciniphila*'nın dış zarında bulunan bir immünomodülatör protein (Amuc-1100) aracılığıyla olduğu belirlenmiştir. Bu proteinin, pastörize edilmiş *A. muciniphila* Muc T ile bile aktivitesini koruduğu ve konak sağlığını iyileştirebileceği bulunmuştur. Ayrıca, *A. muciniphila*'nın ürettiği başka bir protein olan P9, GLP1 düzeylerini artırarak metabolik etkiler yaratabildiği ve bu etkilerin bağırsak iltihapları ve GLP1 sinyalleme gibi yollarla sağlanabileceği öne sürülmüştür. *A. muciniphila*'nın ayrıca endokannabinoid (eCB) sistemini de düzenlediğini gösterilmiş ve bu sistem obezite, tip 2 diyabet ve inflamasyonu inhibe etmesi açısından önemli bir düzenleyici etkiye sahiptir [63]. *A. muciniphila*'yı hedefleyen çalışmalarla birlikte, özellikle oligofruktoz gibi prebiyotik takviyelerin kemirgenlerde obeziteye karşı koruyucu etkiler gösterdiği ve bu etkinin özellikle *A. muciniphila*'nın bağırsaktaki sayısındaki belirgin artışıyla eş zamanlı olarak gerçekleştiğine dair kanıtlar artmaktadır. Hem insanlarda hem de kemirgenlerde yapılan çok sayıdaki çalışmalarda, obez bireylerin bağırsak mikrobiyotasında *A. muciniphila*'nın zayıf bireylere kıyasla sistematik biçimde azaldığını ortaya koymuştur [64, 65]. Metabolik sendrom, tip 2 diyabet, alkolsüz yağlı karaciğer ve kardiyovasküler hastalıklarda *Akkermansia* türlerinin bağırsaktaki sayısı azalma ile ilişkilendirilmiştir [66].

Klinik olarak yapılan ilk çalışmada, kalori kısıtlaması yapılan aşırı kilolu ve obez bireylerde GİS'de, *A. muciniphila*'nın sayısının artışı, metabolik parametrelerde ve kilo kaybında pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [67]. Belçika'daki Université catholique de Louvain Metabolizma ve Beslenme Araştırma Grubu ile Hollanda'daki Wageningen Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nın ortak çalışmasında, farelere günlük olarak canlı *A. muciniphila* MucT suşunun verilmesinin, yüksek yağlı diyetle indüklenen yağ kütlesi artışı, metabolik endotoksemi, yağ dokusu iltihabı ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklarında gerileme göstermiştir. Elde edilen bulgular, *A. muciniphila*'nın metabolik sağlık üzerinde terapötik potansiyeli olan bir simbiyont olduğunu göstermiştir [68]. Bunun yanı sıra, *A. muciniphila* Muc

T'nin kanser üzerindeki potansiyel etkileri ve bağışıklık sistemine dair mekanizmalar da araştırılmaktadır. Örneğin, immünoterapideki bazı etkileri, tümörlere T hücrelerinin gelişim sürecine etki etmesini artırabilir. Bu bulgular, *A. muciniphila*'nın farklı hastalıklar için adjuvan etkilerinin ve terapötik potansiyelinin önemini vurgulamaktadır [69]. Özetle, *Akkermansia muciniphila*'nın bağırsak bariyerini güçlendirmeye yönelik faydalı etkiler sağladığı ve bu etkilerin, bariyer bütünlüğünü destekleyen moleküllerin yanı sıra antimikrobiyal faktörlerin üretimini de içerdiği gösterilmiştir.

Bacteroides fragilis

Bacteroides fragilis, *Bacteroides* cinsinin en yaygın üyelerinden biri olup Gram negatif, zorunlu anaerob, insan bağırsak florasında yaygın olarak bulunan ve ağızda, üst solunum yollarında ve kadın genital sisteminde de tespit edilir [70]. *B. fragilis*, kültüre edilebilen dışkı bakterilerinin yaklaşık %1–2'sini oluşturmaktadır. Doğum süreciyle birlikte sayısal olarak artış göstermekte olup özellikle kazanılmış sistem için 1–2 yaş arasındaki süreçte belirgin bir artış göstermektedir. İnsan bağırsak mikrobiyotasının olgunlaşmasının ardından, *B. fragilis*'in belirli suşlarının GİS'i kolonize etme yeteneği daha da belirginleşmekte ve genellikle tür baskınlık göstermektedir [71]. *B. fragilis*'in kapsül polisakariti PSA, T hücre yanıtını düzenleyerek immünomodülatör özellik gösterir. PSA, antijen sunan hücreler aracılığıyla MHC-II üzerinden CD4 T hücrelerini aktive eder, IL-10 üretimini artırır ve inflamasyonu baskılar. Bu mekanizma, apse oluşumunun engellenmesi, kolitin önlenmesi ve tedavisi, otoimmün ensefalomyelit gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarının baskılanması ve solunum yolu iltihabına karşı korumada etkilidir. Dış zar vezikülleri aracılığıyla taşınan PSA'nın benzer etkiler gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, *B. fragilis* Tip VI salgılama sistemleri (T6SS) ve *Bacteroidales* türlerinin antimikrobiyal proteinler-1 (BSAP-1) gibi mekanizmalarla bakteriyel rekabette avantaj sağlar. *B. fragilis* ZY-312 suşu, bağışıklık ve mikrobiyal dengeyi koruyarak antibiyotikle ilişkili ishal gibi durumları iyileştirebilir. *B. fragilis*'in kısa zincirli yağ asitleri üretimi de Treg hücre popülasyonunu artırarak kolite karşı koruma sağlar. Bununla birlikte enterotoksijenik *B. fragilis* (ETBF), BFT toksini aracılığıyla epitel bariyeri bozabilir, inflamasyonu tetikleyebilir ve tümör oluşumuna katkıda bulunabilir. ETBF'nin kronik kolonizasyonu kolorektal kanser gelişimiyle ilişkilidir. Coğrafi ve mevsimsel faktörler ETBF ile ilişkili ishal insidansını etkileyebilir [71, 72].

B. fragilis'in bağırsak mikrobiyotasındaki bolluğu, diyet, fiziksel aktivite düzeyi, ilaç kullanımı ve genel yaşam tarzı gibi çeşitli çevresel ve fizyolojik faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler arasında en belirleyici olanın diyet olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Moğol popülasyonunda yapılan müdahale çalışmalarında, yüksek protein ve yağ içeren geleneksel diyetten, karbonhidrat bakımından

zengin bir diyetle geçilmesinin *B. fragilis* bolluğunda anlamlı değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, Tayland'da farklı beslenme alışkanlıklarına sahip iki bölgeden çocuklarda yapılan karşılaştırmalı bir analiz de, et ve karbonhidrat tüketiminin yüksek olduğu bölgede *B. fragilis* düzeylerinin belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur [73, 74]. Günümüze kadar bu yapılan araştırmalarda *B. fragilis* NBTF suşlarının periton, bağırsak, beyin ve akciğer dahil olmak üzere farklı organlardaki inflamasyonu engellediği gösterilmiş ve kanser tedavisinde destekleyebilir olduğu görülmüştür. Ayrıca, *B. fragilis* tarafından üretilen KZYA olan zwitteriyonik PSA, bağışıklık sistemi olgunlaşmasında rol oynayan bir immünomodülatör (Th1, Th2, efektör CD4+) etkiye sahiptir [75]. Bunun yanında asetat, propiyonat ve bütirat üretilen KZYA'lerin kolon mukozasına enerji sağlama ve kolon homeostazını korumada ve barsak içindeki KZYA'lerin konsantrasyonunu önemli ölçüde arttırdığı ve bu durumun da iltihabı daha da azalttığını ve bağırsak bariyerinin bütünlüğünü geri kazandırdığını göstermiştir [76]. *B. fragilis* üzerine yapılan araştırmalar halen hayvan deneyleri aşamasındadır ve bu organizmanın güvenliğinin belirlenebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, *B. fragilis* NBTF'nin gelecekteki potansiyel uygulamaları ümit verici olup, olası kullanım alanları hakkında yeni sorular ortaya çıkarmaktadır. Güncel araştırmalar, *B. fragilis*'in hastalıkların tedavisine yardımcı olmak için ilaçlarla birlikte alınabileceğini veya hastalık önleme amaçlı mikroekolojik preparatlar yapmak için kullanılabileceğini göstermektedir.

Christensenella minuta

Christensenella minuta (DSM 22607) ilk olarak Morotomi ve ark. tarafından sağlıklı bir Japon donörün dışkılarından izole edilmiş olup Firmicutes şubesindeki Clostridiales takımındaki yeni Christensenellaceae ailesinin ilk üyesi olarak tespit edilmiştir. *C. minuta*, Gram negatif, spor oluşturmeyen ve hareketsiz bir bakteridir [77]. Metagenomik çalışmalar sonucunda tüm dünyada yaygın olarak bulunan, kuşların ve memelilerin GİS, solunum yolları ve primatların genitoüriner sisteminde bulunur [78]. Yapılan çalışmalar sonucunda, Christensenellaceae'nin sağlıklı insan mikrobiyomda bol miktarda bulunduğunu göstermiş ve bu türün fazlalığının güvenilir bir sağlık belirteci ve umut vadeden bir biyoterapötik hedef olabileceğini düşünülmüştür [77]. Özellikle obezite ve metabolik sendrom gibi bozukluklar, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda Christensenellaceae'nin düşük seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Christensenellaceae fazlalığı, vücut kitle indeksi (VKİ), visceral yağ dokusu, karaciğer yağlanması, insülin direnci (HOMA-IR) ve serum trigliserit düzeyleri gibi çeşitli metabolik belirteçlerle negatif korelasyon göstermiştir. Benzer şekilde, bu taksonun toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve apolipoprotein B düzeyleriyle de ters orantılı olduğu saptanmış ve aterosklerotik hastalıklarında

Christensenellaceae'nin düzeyi de düşük bulunmuştur. Buna paralel olarak, hipertansiyon, prediyabet ve diyabetik retinopati gibi metabolik sendromla ilişkili durumlarda Christensenellaceae düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir [79-81]. Diğer en sık ilişkilendirildiği patolojik durumlar ise GİS hastalıklarıdır. Özellikle Crohn hastalığında (CD) alevlenmeler öncesinde düşüşü, bu bakterinin hastalık progresyonundaki potansiyel rolüne işaret etmiş ve ishalleri hastalarda sayısının azaldığı bildirilmiştir [82]. Christensenellaceae ailesi, son yıllarda yalnızca metabolik sağlıkla değil, aynı zamanda bağışıklık sistemi ve nörobilişsel durumlarla da ilişkilendirilen önemli bir mikrobiyal takson olarak öne çıkmaktadır. Atopik hastalıklar ve bronşiyal astım ile olan ilişkisine dair bulgular, bu mikrobiyal grubun bağışıklık sisteminin modülasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Dışkı mikrobiyomunda Christensenellaceae'nin yüksek düzeyde bulunması, çocuklarda egzama ve solunumsal alerjenlere karşı duyarlılığın daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir [83]. Sonuç olarak, Christensenellaceae ailesi, metabolik, gastrointestinal, immünolojik ve nörolojik sağlığı etkileyen çok yönlü bir mikrobiyal takson olarak öne çıkmış olup; hem yararlı hem de potansiyel olarak zararlı etkileri olan çift yönlü bir mikrobiyal bir özelliğe sahip olabilir. Bu durum, mikroorganizmadan bağımsız olarak bireyin fizyolojik koşulları ve mikrobiyal ortamı ile olan etkileşimlerini de değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Faecalibacterium prausnitzii

Faecalibacterium prausnitzii ilk olarak 1996 yılında tanımlandı ve referans suşun (DSM17677) ilk tam genomu 2010 yılında "İnsan Mikrobiyom Projesi" inde tanımlandı. Ruminococcaceae ailesine ait Gram pozitif bir bakteri olup *Faecalibacterium* cinsinin bilinen tek türüdür ve sağlıklı yetişkin insanlarda bağırsak mikrobiyotasının yaklaşık %5'ini oluşturur. *F. prausnitzii*, bağırsak mikrobiyotasının metabolik olarak en aktif üyelerinden biri olup, özellikle anti-inflamatuar etkileriyle dikkat çeker. Bu bakteri, bütirat üretimi yoluyla bağırsak homeostazını destekler; bütirat, epitel hücre yenilenmesi, bağışıklık modülasyonu ve inflamasyonun baskılanması gibi çok sayıda fizyolojik süreçte rol alır. Ayrıca, *F. prausnitzii* tarafından salgılanan bazı metabolitlerin, proinflamatuar sitokinlerin üretimini engelleyerek, IL-10 salınımını yaparak anti-inflamatuar etki gösterdiği düşünülmektedir [84]. *F. prausnitzii*'nin düşük düzeyleri, özellikle CD başta olmak üzere irritabl bağırsak sendromu ile ilişkilendirilmiştir. CD'nin ileal formunda bu bakterinin ciddi şekilde azaldığı ve bu azalmanın ameliyat sonrası nüks riskiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, ülseratif kolit hastalarında bu ilişki daha az belirgindir. IBS hastalarında ise özellikle IBS-A formunda *F. prausnitzii* düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir [85].

Anti-inflamatuar etkilerinin olası mekanizmaları arasında Nuclear Factor kappa B (NF-κB) yolunun inhibisyonu, IL-10 salınımının indüklenmesi, Treg hücre aktivitesinin artışı ve dendritik hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi yer alır. Ayrıca, *F. prausnitzii*'nin oksijene duyarlılığı, bu bakterinin kültürlenmesini ve klinik uygulamalarda kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, tanısal ve terapötik amaçlarla moleküler tanı tekniklerinin geliştirilmesi önemlidir [86, 87]. Sonuç olarak, *F. prausnitzii* hem bağırsak sağlığının bir biyobelirtici olarak hem de inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir tedavi hedefi olarak dikkat çeker, ancak İBH gibi çeşitli hastalıkların gelişmesindeki moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Eubacterium hallii

Eubacterium hallii, gelecekteki probiyotik biyoterapötik preparatlar içinde potansiyel YNP adaylarındandır. *E. hallii*, Firmicutes ailesinde ve *Eubacterium* cinsine ait, Gram pozitif, homojen veya pleomorfik morfolojiye sahip, spor oluşturmeyen ve zorunlu anaerobik bir bakteridir. *Eubacterium* türleri, insan bağırsak mikrobiyotasının temel üyelerinden biridir ve farklı insan popülasyonlarında gastrointestinal sistemde yaygın kolonizasyon gösterir [88]. Bakterinin en önemli özelliği propiyonat ve bütirat üretmesidir. Bu KZYA'leri bağırsak sağlığının korunmasında temel rol üstlenirken, SlgA'nın üretiminin artması, enterositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasının uyarılmasında ve epitel hücrelerinin bütünlüğünün desteklenmesi gibi işlevlere sahiptir. *E. hallii* ilk olarak Barcenilla ve ark. tarafından insan bağırsak mikrobiyotasında önemli bir bütirat üreticisi olarak tanımlandıktan sonra *E. hallii*'nin yenidoğan bağırsak mikrobiyotasında temel bütirat üretici bakterilerden biri olduğu gösterilmiştir [89]. *Eubacterium* türleri, kompleks karbonhidratları fermente edebilme kapasitesine sahip olmakla birlikte, bazı suşları bu yetenekten yoksundur ve bu işlevi gerçekleştirebilmek için diğer bağırsak mikroorganizmalarının ürettiği metabolitlere bağımlıdır. Bu tür çapraz besleme mekanizmaları, özellikle *Bifidobacterium* spp. türleri ile *Eubacterium* türleri arasında ortak bir döngü gözlemlenmiştir. Bu sinerjik etkileşimler, bağırsak ekosisteminde *Eubacterium* türlerinin ekolojik rolünü ve kompleks karbonhidratların bütirojenik etkilerini vurgulanmıştır [90]. Metabolik sağlık üzerine etkilerinde, bütirat üretimi yoluyla GLP-1 ve GLP-2 salgısını artırarak bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirmekte ve insülin duyarlılığını iyileştirmektedir [91]. Son dönemde yapılan çalışmalarda, *Eubacterium* türlerinin bağırsakta toksik bileşiklerin daha az zararlı formlara dönüştürülmesi gibi önemli metabolik dönüşümler yaptığı, özellikle *E. hallii*'nin, diyetle alınan heterosiklik aromatik amin kanserojeni PhIP'yi biyolojik olarak daha az erişilebilir bir türe dönüştürebilme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, *E.*

hallii, geniş bir mikrobiyal spektruma karşı antimikrobiyal aktivite göstermekte ve oksidatif stresin artırılması yoluyla patojenik bakterilere ve mantarlara karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Hepatosellüler karsinom (HCC) ve kolorektal karsinom (CRC) gibi hastalıkların önlenmesi veya tedavisine yönelik mikrobiyotaya temelli yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır [92].

Parabacteroides goldsteinii

Parabacteroides türleri gram negatif, zorunlu anaerobik, spor oluşturmeyen, hareketsiz ve çubuk şeklinde basillerdir. İlk olarak sağlıklı yetişkin insan dışkılarından izole edilmiştir [93]. *P. goldsteinii*'nin fizyolojik etkileri üzerine yapılan hayvan modeli temelli araştırmalar, bu türün özellikle obezite, inflamasyon ve karaciğer sağlığı üzerinde önemli rollere sahip olabileceğini gösterilmiştir. Kolin eksikliği içeren amino asit tanımlı diyetle beslenen farelerde *P. goldsteinii* sayısının azaldığı ve bu azalmanın alkol kaynaklı karaciğer hasarı ve inflamasyonla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Dahası, karaciğer TNF-α ekspresyonu ile negatif korelasyon olduğu, durumun bakterinin anti-inflamatuar potansiyele sahip olabileceği gösterilmiştir [94]. Obezite ile ilişkili parametreler açısından değerlendirildiğinde, *P. goldsteinii*'nin açlık glukozu, glukoz tolerans testi (GTT) alan altındaki eğri (AUC), vücut ağırlığı artışı, serum trigliserid düzeyi ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) gibi metabolik bozukluk göstergeleriyle negatif korelasyon gösterdiği; buna karşılık anti-inflamatuar sitokin IL-10 ve HDL-kolesterol (HDL-C) düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [95]. Wu ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada, canlı *P. goldsteinii* ATCC BAA-1180 suşunun oral olarak verilmesinin, yüksek yağlı diyetle (HFD) beslenen farelerde vücut ağırlığı artışı ve metabolik bozuklukları anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Bu durumunda, bakterinin obeziteye karşı doğrudan etkisi gösterilmiştir [96]. Ayrıca, gebelik sırasında inek veya keçi sütüyle beslenen fare yavrularında, *P. goldsteinii* de dahil olmak üzere bazı faydalı bakterilerin (*A. muciniphila*, *Bacteroides eggerthii*) daha yüksek oranda bulunduğu gözlemlenmiş ve erken dönemde oluşan mikrobiyotaya üzerinde diyetin önemli bir rolünü gösterilmiştir [97]. Sonuç olarak, eldeki bulgular *P. goldsteinii*'nin metabolik sağlık üzerinde potansiyel yararlı etkiler sunabileceğini ve özellikle obeziteye karşı koruyucu bir mikrobiyal ajan olarak değerlendirilebileceğini gösterilmektedir. Ancak, türün obezite ile ilişkili göstergelerle olan etkileşimi konusunda literatürdeki bazı çelişkili bulgular göz önünde bulundurduğunda, türün fizyolojik etkilerinin daha net bir şekilde anlaşılabilmesi için ileri düzeyde ve uzun vadeli çalışmalar gerekmektedir.

Fruktofilik laktik asit bakterileri (FLAB)

Fruktofilik laktik asit bakterileri (FLAB), birkaç *Fructobacillus* ve *Lactobacillus* türünden oluşan yakın zamanda keşfedilmiş bir gruptur. FLAB, çiçekler, meyve yüzeyleri, fermente

meyveler ve böcek bağırsakları gibi fruktoz açısından zengin ortamlardan izole edilir [98]. Çevredeki yaygınlıkları ve adaptasyonları nedeniyle, belirli FLAB türleri arılar için probiyotik olarak tartışılmış ve yapılan çalışmalar sonucunda özellikle FLAB'ın bal arıları için umut vadeden probiyotik adayları olduğu bildirilmektedir. Bal arılarından veya arı kovanlarından FLAB suşlarının insan sağlığı üzerindeki etkileri son yıllarda ilgi çekmektedir. Isıyla inaktive edilmiş *Lactobacillus kunkeei* suşlarının sağlıklı bireylerde SIgA düzeylerini artırdığı ve potansiyel patojenik bakterilerin azalmasına katkı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu suşların influenza virüsü ile enfekte farelerde pnömoni semptomlarını hafiflettiği ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibiyofilm aktivitesi sergilediği bildirilmiştir [99-101]. Ancak, insan çalışmalarında canlı FLAB suşlarının kullanımına dair çalışma bulunmaması nedeniyle daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bacteroides xylanisolvens

B. xylanisolvens DSM23964, pastörize süt ürünlerinin fermentasyonun başlangıcında ve *Bacteroides* cinsinde son izole edilen suştur. Anaerobik, spor oluşturmeyen, hareketsiz ve Gram negatiftir bir suştur. İnsan dışkısından izole edildikten sonra, özellikle bakterinin patojenik olmayışı, serum inflamatuvar belirteçlerinde ve karaciğer enzim değerlerinde olumlu sonuçlar göstermesi, SIgA düzeyini arttırmasından dolayı potansiyel bir YNP olarak değerlendirmeye alınmıştır [40]. *B. xylanisolvens*'in gıdalarda kullanılmasında ve probiyotik olarak işlenmesinde bakterinin inaktif olarak kullanılması önerilmektedir [75].

Leuconostoc mesenteroides

Laktik asit bakterisi olan ve YNP'ye son olarak eklenen, *Leuconostoc mesenteroides* subsp. *mesenteroides* SD23 suşu izole edildikten sonra DSÖ ve FAO göre tüketiminin güvenilir olduğu belirtilmiştir. Mevcut çalışmalar doğrultusunda; zayıf asit üretimi, lizozim toleransı, oral epitel hücreye yapışma, antibiyotik duyarlılığı ve *S. mutans* ile iyi koagregasyon yeteneği dahil olmak üzere iyi bir probiyotik özelliklere sahip olduğunu gösterilmiştir. Özellikle *S. mutans*'ın oluşturduğu biyofilm, *L. mesenteroide* tarafından önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir [102].

Clostridium butyricum

Clostridium butyricum, bütirat üreten, spor oluşturan anaerobik Gram pozitif bir bakteri olup; toprak, fermente süt ürünleri ve sebzeler dahil olmak üzere çok çeşitli ortamlarda bulunur. İnsan bağırsağında simbiyont olarak bulunur ve nüfusun yaklaşık %10-20'sinde kolonize olmuştur. *C. butyricum*, konakçısıyla simbiyotiktir, bağırsak yolunda bulunur ve konakçı tarafından parçalanmayan diyet lifi ve diğer materyalleri fermente ederek büyür. Fermentasyon süreci sırasında, *C. butyricum* esas olarak bütirat üretir [103]. Patojenik olmayan alt suşlarının

çeşitli mekanizmalar aracılığıyla konak sağlığı üzerinde olumlu etkilerinin olmasından ötürü *C. butyricum*'ın (MIYAIRI 588) belirli suşları probiyotik olarak kullanılmaktadır. Sağlıklı insan dışkısından izole edildikten sonra ishal tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır [104]. *C. butyricum* özellikle bağırsak mikrobiyomunun bileşimini düzenlemede rol alan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi faydalı bakteri taksonlarını arttırabileceği ve disbiyoz, gastrointestinal, nörolojik ve metabolik bozukluklar ve kanser dahil olmak üzere birden fazla hastalıkta da rol oynayabileceği düşünülmektedir. Günümüzdeki mevcut çalışmalara göre, *C. butyricum* suşları insan hastalıklarının ve çeşitli hayvan modellerinde faydalı etkiler göstermiştir, ancak aynı hastalıklar için insanlarda faydalı etkileri klinik olarak yeterince araştırılmamıştır. Çalışmalarda, *C. butyricum* takviyesindeki etkisinin bütiratın neden olduğunu öne görüşünü öne sürmüş olsa dahi, mevcut çalışmalar yetersizliğini korumaktadır [105, 106].

Bacteroides eggerthii

Bağırsak mikrobiyotasının üyeleri arasında, zorunlu anaerobik *Bacteroides* türleri, insan popülasyonlarındaki yaygınlıkları ve bağırsak florasına adaptasyonları nedeniyle önemlidir. Bağırsak mikrobiyotasının diğer üyeleri gibi;

komensal veya patobiont olarak rolü hala tartışma konusudur Bu bakteri bugüne kadar kapsamlı bir şekilde incelenmemiş olsa da, tip 2 diyabetli hastalarda bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir [107].

BAĞIŞIKLIK KONTROL NOKTALARI BLOKAJİ (ICB) TEDAVİSİ VE POTANSİYEL ADAYLARIN ETKİLERİ

Mikrobiyota hem tümör gelişimini hem de tedavi yanıtını etkileyebilir. Bağışıklık kontrol noktası blokajı (ICB), son yıllarda kanser tedavisi için yeni bir tedavi aracı olarak ortaya çıkmıştır. En belirgin bağışıklık kontrol noktaları arasında, T hücresi aktivasyonunu baskılayan ve böylece kansere karşı bağışıklık yanıtlarını azaltan programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1)/ programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PDL-1) ve sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) gibi bağışıklık baskılayıcı bağışıklık kontrol noktalarını bloke etmeyi ifade eder. [108]. Bakteriler hem bağışıklık baskılanmış hem de iltihaplı bir mikroçevre oluşturabilir ve tümörlerdeki bu süreçleri anlamak ICB'ye verdiği yanıtın heterojenliğini açıklamaya yardımcı olabilir. Tüm bunlara rağmen bazı sorular önemlidir: birincil tümördeki mikrobiyal çevre metastazlardakilerden farklı mıdır? Bakteriler belirli tümör tiplerinde mi yoksa belirli organlarda mı öncelikli olarak yerleşmiştir? Terapötik müdahaleler sırasında mikrobiyal popülasyon ne kadar dirençlidir? [109]. Özellikle son dönemlerde bazı bakteri türleri, antikanser immünoterapilerinin etkinliğini artırmada ümit verici etkiler göstermiştir. Bu bakteriler arasında *Eubacterium limosum*, *Enterococcus hirae*, *E. faecium*, *Lactocaseibacillus rhamnosus*, *Collinsella aerofaciens* ve *Burkholderia cepacia* bulunmaktadır.

E. limosum, yaşlı bireylerde yaygın olarak bulunan bu bakteri olup, KZYA üretimiyle antiinflamatuvar etkiler gösterir ve E. limosu'nun bağırsakta artan varlığı, hematolojik maligniteli hastalarda allohematopoietik kök hücre nakli (allo-HSCT) sonrası hastalık nüksü ve progresyon riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu koruyucu etkinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [110]. E. hirae, çeşitli karsinomlu hastalarda, anti-PD-1/PDL-1 ICB tedavisine yanıt verenlerin dışkı örneklerinde, yanıt vermeyenlere kıyasla daha yüksek düzeyde bulunmuştur. E. hirae suşlarının T hücresi hafıza yanıtlarını artırarak immünoterapötik etkileri destekleyebileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu bakterinin mezenterik lenf düğümlerine translokasyonu ve T hücresi aktivasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [111]. Klinik melanom çalışmalarında, B. longum, Collinsella aerofaciens ve E. faecium'un, anti-PD-1 tedavisine yanıt veren hastaların dışkı mikrobiyotasında daha yüksek düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle, E. faecium'un farklı kanser türlerinde de PD-1 ICB tedavisine pozitif yanıtla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak, C. aerofaciens'in bu bağlamdaki etkisini doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [111]. B. cepacia, Gram-negatif bir fırsatçı patojen olup ve immünsüpresif hastalarda hastane enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. Ancak, antikanser immünoterapide, B. cepacia'nın (tek başına veya B. fragilis ile birlikte) CTLA-4 blokajının etkinliğini artırarak TH1 hücre yanıtlarını destekleyebildiği gösterilmiştir [112]. Bağırsak homeostazı, mikrobiyota ve konak epiteli ve bağışıklık sistemi arasındaki doğrudan etkileşimi, KZYA'leri gibi salgılanan metabolitler yoluyla immün düzenleyici etkiler göstermesi ve mikrobiyota içindeki çapraz beslenme zincirleri hakkında artan bilgi doğrultusunda gelecekte aday YNP tedavilere eklenmektedir.

Disbiyotik bir mikrobiyota ile ilişkili birçok hastalıkta konak genetiğinin katkısı göz önüne alındığında, konak ile hedeflenen mikrobiyota arasında etkili bir iletişimi yeniden kurmak için gereken ortamı yeniden sağlamak amacıyla ikili tedavi stratejileri (örn. immünoterapi ve mikrobiyota hedefli yaklaşımların birleştirilmesi) gerekebilir. Bu alandaki başarı, mikrobiyotanın moleküler ve biyokimyasal düzeyde konakçıyı nasıl etkilediği ve konakçıdan nasıl etkilendiği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin kullanımı, genellikle farklı klinik ortamlarda güvenli olan umut verici bir tedavi stratejisi olarak ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar bu alanda birçok çalışma yapılmış olsada, sağlıklı ve hastalık durumundaki bağırsak mikrobiyotası arasındaki tanımlanmış ilişkilerin ötesine geçebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Klinik olarak sağlıklı bireylerde özellikle zengin olan bazı

fekal bakteriler klinik yanıtla ilişkilidir (örn. A. muciniphila, F. prausnitzii, Bifidobacterium spp. Eubacterium hallii ve Roseburia spp. ve B. fragilis). Farklı hastalık gruplarındaki düşük düzeyde bulunmasının nedenleri arasında; faydalı bakterilerin yüksek düzeyde bulunması, iyi dengelenmiş bir intestinal mikroflore varlığını yansıtması ve konak-mikrobiyota etkileşimiyle ilişkili homeostatik bir ekosistemi desteklemesi olabilir. Bir diğer olası neden ise, YNP'lerin sayısındaki azalmanın doğrudan 'bağışıklık kontrol noktaları' (immune checkpoints) ile ilişkili olabilmesidir. Bunun yanında tek bir bakteri suşunun bu şekilde iyileştirici etkilerini elde edebilmesi ya da canlı bakteriyel biyoterapötiklerin etkilerini tam olarak aydınlatılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Heidt PJ. Intestinal Microbiomics: Novel Indicators of Health and Disease: Old Herborn University; 2010.
- Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, Hudcovic T, Vannucci L, Tučková L, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. Cellular & molecular immunology. 2011;8(2):110-20. doi:10.1038/cmi.2010.67
- Yamamoto Y, Sugita G, Hiraoka M, Takagi S, Yamagishi N, Kawashima S, et al. Leuconostoc mesenteroides subsp. strain NTM048 ameliorated nasal symptoms in patients with Japan cedar pollinosis: Randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. Medicine (Baltimore). 2023;102(45):e35343. doi:10.1097/md.00000000000035343
- Lin CS, Chang CJ, Lu CC, Martel J, Ojcius DM, Ko YF, et al. Impact of the gut microbiota, prebiotics, and probiotics on human health and disease. Biomedical journal. 2014;37(5):259-68. doi:10.4103/2319-4170.138314
- Molinaro F, Paschetta E, Cassader M, Gambino R, Musso G. Probiotics, prebiotics, energy balance, and obesity: mechanistic insights and therapeutic implications. Gastroenterology clinics of North America. 2012;41(4):843-54. doi:10.1016/j.gtc.2012.08.009
- Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. Cell research. 2020;30(6):492-506. doi:10.1038/s41422-020-0332-7
- Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2017;11(9):821-34. doi:10.1080/17474714.2017.1343143
- Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proceedings Biological sciences. 2015;282(1821):20143085. doi:10.1098/rspb.2014.3085
- Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2012;101(12):120-7. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x
- McComb S, Thiriot A, Akache B, Krishnan L, Stark F. Introduction to the immune system. Immunoproteomics: methods and protocols. 2019:1-24. doi: 10.1007/978-1-4939-9597-4_1
- Shim JA, Ryu JH, Jo Y, Hong C. The role of gut microbiota in T cell immunity and immune mediated disorders. International journal of biological sciences. 2023;19(4):1178-91. doi:10.7150/ijbs.79430
- Zhang N, Bevan MJ. CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. Immunity. 2011;35(2):161-8. doi:10.1016/j.immuni.2011.07.010
- Luu M, Riester Z, Baldrich A, Reichardt N, Yuille S, Busetti A, et al. Microbial short-chain fatty acids modulate CD8(+) T cell responses and improve adoptive immunotherapy for cancer. Nature communications. 2021;12(1):4077. doi:10.1038/s41467-021-24331-1
- Ma C, Han M, Heinrich B, Fu Q, Zhang Q, Sandhu M, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. Science. 2018;360(6391). doi:10.1126/science.aan5931
- Walker JA, McKenzie ANJ. TH2 cell development and function. Nature reviews Immunology. 2018;18(2):121-33. doi:10.1038/nri.2017.118
- Ren D, Di W, Hongyan L, Minghao S, and Yu H. Two strains of probiotic Lactobacillus enhance immune response and promote naive T cell polarization to Th1. Food and Agricultural Immunology. 2019;30(1):281-95. doi:10.1080/09540105.2019.1579785
- Huang Y, Tang J, Cai Z, Zhou K, Chang L, Bai Y, et al. Prevotella Induces the Production of Th17 Cells in the Colon of Mice. Journal of Immunology Research. 2020;2020(1):9607328. doi:https://doi.org/10.1155/2020/9607328
- Verma R, Lee C, Jeon EJ, Yi J, Kim KS, Ghosh A, et al. Cell surface polysaccharides of Bifidobacterium bifidum induce the generation of Foxp3(+) regulatory T cells. Science immunology. 2018;3(28). doi:10.1126/sciimmunol.aat6975
- Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;115(6):1260-7. doi:10.1016/j.jaci.2005.03.036
- Veira EL, Leonel AJ, Sad AP, Beltrão NR, Costa TE, Ferreira TM, et al. Oral administration of sodium butyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimental acute ulcerative colitis. The Journal of nutritional biochemistry. 2012;23(5):430-6. doi:10.1016/j.jnutbio.2011.01.007
- Döring C, Basen M. Propionate production by Bacteroidia gut bacteria and its dependence on substrate concentrations differs among species. Biotechnology for biofuels and bioproducts. 2024;17(1):95. doi:10.1186/s13068-024-02539-9
- Ullah H, Arab S, Tian Y, Chen Y, Liu CQ, Li Q, et al. Crosstalk between gut microbiota and host immune system and its response to traumatic injury. Frontiers in immunology. 2024;15:1413485. doi:10.3389/fimmu.2024.1413485
- Bäckhed F, Fraser Claire M, Ringel Y, Sanders Mary E, Sartor RB, Sherman Philip M, et al. Defining a Healthy Human Gut Microbiome: Current Concepts, Future Directions, and Clinical Applications. Cell Host & Microbe. 2012;12(5):611-22. doi:10.1016/j.chom.2012.10.012
- Yoshida N, Yamashita T, Hirata KI. Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases. Diseases (Basel, Switzerland). 2018;6(3). doi:10.3390/diseases6030056
- Chan DG, Ventura K, Villeneuve A, Du Bois P, Holahan MR. Exploring the Connection Between the Gut Microbiome and Parkinson's Disease Symptom Progression and Pathology: Implications for Supplementary Treatment Options. Journal of Parkinson's Disease. 2022;12(8):2339-52. doi:10.3233/jpd-223461
- Glassner KL, Abraham BP, Quigley EM. The microbiome and inflammatory bowel disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;145(1):16-27. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003
- Pusa T, Rousu J. Stable biomarker discovery in multi-omics data via canonical correlation analysis. PLoS one. 2024;19(9):e0309921. doi:10.1371/journal.pone.0309921
- Thorkildsen LT, Nwosu FC, Avershina E, Rikanek P, Permion G, Brackmann S, et al. Dominant fecal microbiota in newly diagnosed untreated inflammatory bowel disease patients. Gastroenterology research and practice. 2013;2013:636785. doi:10.1155/2013/636785
- Shkoporov AN, Clooney AG, Sutton TDS, Ryan FJ, Daly KM, Nolan JA, et al. The Human Gut Virome Is Highly Diverse, Stable, and Individually Specific. Cell Host Microbe. 2019;26(4):527-41.e5. doi:10.1016/j.chom.2019.09.009
- Belizário JE, Faintuch J. Microbiome and gut dysbiosis. Metabolic interaction in infection: Springer; 2018. p. 459-76.
- Cheng X, Ren C, Mei X, Jiang Y, Zhou Y. Gut microbiota and irritable bowel syndrome: status and prospect. Frontiers in medicine. 2024;11:1429133. doi:10.3389/fmed.2024.1429133

32. Hotel ACP, Cordoba A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*. 2001;5(1):1-10. <https://www.igbes.org/digestivo/pdfs/probiotics.pdf>
33. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017;14(8):491-502. doi:10.1038/nrgastro.2017.75
34. López-Moreno A, Acuña J, Torres-Sánchez A, Ruiz-Moreno A, Cerik K, Rivas A, et al. Next Generation Probiotics for Neutralizing Obesogenic Effects: Taxa Culturing Searching Strategies. *Nutrients*. 2021;13(5). doi:10.3390/nu13051617
35. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature microbiology*. 2017;2:17057. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.57
36. Zimmermann M, Patil KR, Typas A, Maier L. Towards a mechanistic understanding of reciprocal drug-microbiome interactions. *Molecular systems biology*. 2021;17(3):e10116. doi:10.15252/msb.202010116
37. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature microbiology*. 2017;2(5):17057. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.57
38. Sun F, Zhang Q, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Chen W. A potential species of next-generation probiotics? The dark and light sides of *Bacteroides fragilis* in health. *Food research international* (Ottawa, Ont). 2019;126:108590.
39. Deng H, Li Z, Tan Y, Guo Z, Liu Y, Wang Y, et al. A novel strain of *Bacteroides fragilis* enhances phagocytosis and polarizes M1 macrophages. *Scientific reports*. 2016;6(1):29401. doi:10.1038/srep29401
40. Ulsemer P, Toutounian K, Schmidt J, Karsten U, Goletz S. Preliminary safety evaluation of a new *Bacteroides xylanisolvens* isolate. *Applied and environmental microbiology*. 2012;78(2):528-35. doi:10.1128/aem.06641-11
41. Ulsemer P, Toutounian K, Kressel G, Goletz S, Schmidt J, Karsten U, et al. Impact of oral consumption of heat-treated *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23964 on the level of natural TFO-specific antibodies in human adults. *Beneficial Microbes*. 2016;7(4):485-500. doi.org/10.3920/BM2015.0143
42. Yanagibashi T, Hosono A, Oyama A, Tsuda M, Suzuki A, Hachimura S, et al. IgA production in the large intestine is modulated by a different mechanism than in the small intestine: *Bacteroides acidifaciens* promotes IgA production in the large intestine by inducing germinal center formation and increasing the number of IgA+ B cells. *Immunobiology*. 2013;218(4):645-51. doi:10.1016/j.imbio.2012.07.033
43. Suez J, Zmora N, Elinav E. Probiotics in the next-generation sequencing era. *Gut microbes*. 2020;11(1):77-93. doi:10.1080/19490976.2019.1586039
44. Russell DA, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Metabolic activities and probiotic potential of bifidobacteria. *International Journal of Food Microbiology*. 2011;149(1):88-105. doi:10.1016/j.jfoodmicro.2011.06.003
45. Oba S, Sunagawa T, Tanihiro R, Awashima K, Sugiyama H, Odani T, et al. Prebiotic effects of yeast mannan, which selectively promotes *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Bacteroides ovatus* in a human colonic microbiota model. *Scientific reports*. 2020;10(1):17351. doi:10.1038/s41598-020-74379-0
46. He T, Priebe M, Zhong Y, Huang C, Harsmen H, Raangs G, et al. Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *Journal of Applied Microbiology*. 2008;104(2):595-604. doi:10.1111/j.1365-2672.2007.03579.x
47. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Bircelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*. 2006;55(5):1484-90. doi:10.2337/db05-1360
48. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(9):4382-9. doi:10.1210/jcem.86.9.7877
49. Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *The British journal of nutrition*. 2002;88 Suppl 1:S39-49. doi:10.1079/bjn2002628
50. Chiriac MT, Buchen B, Wanderser A, Hundorfean G, Günther C, Bourjau Y, et al. Activation of Epithelial Signal Transducer and Activator of Transcription 1 by Interleukin 28 Controls Mucosal Healing in Mice With Colitis and Is Increased in Mucosa of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(1):123-38.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.015>
51. Badgley A, Anwar H, Modi K, Murphy P, Lakshmikuttyamma A. Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: Mechanistic perspectives. *Biochimica et biophysica acta Reviews on cancer*. 2021;1875(1):188494. doi:10.1016/j.bbcan.2020.188494
52. Oliver WW, Wherry WB. Notes on some bacterial parasites of the human mucous membranes. *The Journal of infectious diseases*. 1921;341-4. <https://doi.org/10.1093/infdis/28.4.341>
53. Claus SP. The strange case of *Prevotella copri*: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Cell Host & Microbe*. 2019;26(5):577-8. doi:10.1016/j.chom.2019.10.020
54. Tett A, Pasoli E, Masetti G, Ercolini D, Segata N. *Prevotella* diversity, niches and interactions with the human host. *Nature reviews Microbiology*. 2021;19(9):585-99. doi:10.1038/s41579-021-00559-y
55. Larsen JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*. 2017;151(4):363-74. doi:10.1111/imm.12760
56. Fehlner-Peach H, Magnabosco C, Raghavan V, Scher JU, Tett A, Cox LM, et al. Distinct polysaccharide utilization profiles of human intestinal *Prevotella copri* isolates. *Cell host & microbe*. 2019;26(5):680-90. e5. doi:10.1016/j.chom.2019.10.013
57. Pianta A, Arvikar S, Strle K, Drouin EE, Wang Q, Costello CE, et al. Evidence of the Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2017;69(5):964-75. doi:10.1002/art.40003
58. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamacchia C, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(5):590-3. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214514>
59. De Filippis F, Pasoli E, Tett A, Tarallo S, Naccarati A, De Angelis M, et al. Distinct genetic and functional traits of human intestinal *Prevotella copri* strains are associated with different habitual diets. *Cell host & microbe*. 2019;25(3):444-53. e3. doi:10.1016/j.chom.2019.01.004
60. Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, Al-Ghalith GA, Shields-Cutler RR, Hillmann BM, et al. US Immigration Westernizes the Human Gut Microbiome. *Cell*. 2018;175(4):962-72.e10. doi:10.1016/j.cell.2018.10.029
61. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2004;54(Pt 5):1469-76. doi:10.1099/ijs.0.02873-0
62. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:1765. doi:10.3389/fmicb.2017.01765
63. Cani PD, Geurts L, Matamoros S, Plovier H, Duparc T. Glucose metabolism: focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond. *Diabetes & metabolism*. 2014;40(4):246-57. doi:10.1016/j.diabet.2014.02.004
64. Everard A, Lazarevic V, Gaia N, Johansson M, Ståhlman M, Backhed F, et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *The ISME journal*. 2014;8(10):2116-30. doi:10.1038/ismej.2014.45
65. Crovets L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European journal of clinical nutrition*. 2020;74(9):1251-62. doi:10.1038/s41430-020-0607-6
66. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14. doi:10.1186/s40168-016-0222-x
67. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016;65(3):426-36. doi:10.1136/gutjnl-2014-308778
68. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(22):9066-71. doi:10.1073/pnas.1219451110
69. Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2022;19(10):625-37. doi:10.1038/srgastro.2021.01765
70. Husain F, Tang K, Veerangouda Y, Boente R, Patrick S, Blakely G, et al. Novel large-scale chromosomal transfer in *Bacteroides fragilis* contributes to its pan-genome and rapid environmental adaptation. *Microbial genomics*. 2017;3(11):e000136. doi:10.1099/mgen.0.000136
71. Sun F, Zhang Q, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Chen W. A potential species of next-generation probiotics? The dark and light sides of *Bacteroides fragilis* in health. *Food Research International*. 2019;126:108590. doi:10.1016/j.foodres.2019.108590
72. Johnson JL, Jones MB, Cobb BA. Polysaccharide-experienced effector T cells induce IL-10 in FoxP3+ regulatory T cells to prevent pulmonary inflammation. *Glycobiology*. 2018;28(1):50-8. doi:10.1093/glycob/cwx093
73. La-Ongham O, Nakphachit M, Leelavatcharam V, Keawsonpong S, Nitisinprasert S. Distinct gut microbiota of healthy children from two different geographic regions of Thailand. *Archives of microbiology*. 2015;197:561-73. doi:10.1007/s00203-015-1089-0
74. Li J, Xu H, Sun Z, Hou Q, Kwok L-Y, Laga W, et al. Effect of dietary interventions on the intestinal microbiota of Mongolian hosts. *Science Bulletin*. 2016;61(20):1605-14. <https://doi.org/10.1007/s11434-016-1173-0>
75. Tan H, Zhai Q, Chen W. Investigations of *Bacteroides* spp. towards next-generation probiotics. *Food Research International*. 2019;116:637-44. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.08.088>
76. Bukina YV, Varynskiy B, Voitech A, Koval G, Kaplaushenko A, Kamysnyy O. The definition of neutrophil extracellular traps and the concentration of short-chain fatty acids in salmonella-induced inflammation of the intestine against the background of vancomycin and *Bacteroides fragilis*. *Diagnosis*. 2018. doi.org/10.15789/2220-7619-5-1151
77. Ignatyeva O, Tolyneva D, Kovalyova A, Matkava L, Terekhov M, Kashtanova D, et al. *Christensenella minuta*, a new candidate next-generation probiotic: current evidence and future trajectories. *Frontiers in microbiology*. 2023;14:1241259. doi:10.3389/fmicb.2023.1241259
78. Adapen C, Réot L, Nunez N, Cannou C, Marlin R, Lemaître J, et al. Local Innate Markers and Vaginal Microbiota Composition Are Influenced by Hormonal Cycle Phases. *Frontiers in immunology*. 2022;13:841723. doi:10.3389/fimmu.2022.841723
79. Lim MY, You HJ, Yoon HS, Kwon B, Lee JY, Lee S, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome. *Gut*. 2017;66(6):1031-8. doi:10.1136/gutjnl-2015-311326
80. Peters BA, Shapiro JA, Church TR, Miller G, Trinh-Shevrin C, Yuen E, et al. A taxonomic signature of obesity in a large study of American adults. *Scientific reports*. 2018;8(1):9749. doi:10.1038/s41598-018-28126-1
81. López-Contreras BE, Morán-Ramos S, Villanuel-Vázquez R, Macías-Kauffer L, Villamil-Ramírez H, León-Mimila P, et al. Composition of gut microbiota in obese and normal-weight Mexican school-age children and its association with metabolic traits. *Pediatric obesity*. 2018;13(6):381-8. doi:10.1111/pipo.12262
82. Braun T, Di Segni A, BenShoshan M, Neuman S, Levhar N, Bubis M, et al. Individualized Dynamics in the Gut Microbiota Precede Crohn's Disease Flares. *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(7):1142-51. doi:10.14309/ajg.00000000000000136
83. Hu C, van Meer EL, Medina-Gomez C, Kraaij R, Barroso M, Kiefte-de Jong J, et al. A population-based study on associations of stool microbiota with atopic diseases in school-age children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;148(2):612-20. doi:10.1016/j.jaci.2021.04.001
84. Tanaka K, Ishikawa H. Role of intestinal bacterial flora in oral tolerance induction. *Histology and histopathology*. 2004. doi:10.14670/HH-19907
85. Duboc H, Rainteau D, Rajca S, Humbert L, Farabos D, Maubert M, et al. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(6):e13-e247. doi:10.1111/1365-2982.2012.01893.x
86. Wrzosek L, Miquel S, Noordine M-L, Bouet S, Chevalier-Curt MJ, Robert V, et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucin glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biology*. 2013;11(1):61. doi:10.1186/1741-7007-11-61
87. Murai M, Turovskaya O, Kim G, Madan R, Karp CL, Cheroutre H, et al. Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis. *Nature Immunology*. 2009;10(11):1178-84. doi:10.1038/ni.1791
88. Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, Duncan SH, Stewart CS, Henderson C, et al. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Applied and environmental microbiology*. 2000;66(4):1654-61. doi:10.1128/aem.66.4.1654-1661.2000
89. Pham VT, Lacroix C, Braegher CP, Chassard C. Early colonization of functional groups of microbes in the infant gut. *Environmental microbiology*. 2016;18(7):2246-58. doi:10.1111/1462-2920.13316
90. Hussein LA. Novel probiotics and next-generation probiotics: opportunities and challenges. *Functional foods and nutraceuticals in metabolic and non-communicable diseases*. 2022;431-57.
91. Maguire M, Maguire G. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Archives of dermatological research*. 2017;309(6):411-21. doi:10.1007/s00403-017-1750-3
92. Fekry MI, Engels C, Zhang J, Schwab C, Lacroix C, Sturla SJ, et al. The strict anaerobic gut microbe *Eubacterium hallii* transforms the carcinogenic dietary heterocyclic amine 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Environmental microbiology reports*. 2016;8(2):201-9. doi:10.1111/1758-2229.12369
93. Cui Y, Zhang L, Wang X, Yi Y, Shan Y, Liu B, et al. Roles of intestinal Parabacteroides in human health and diseases. *FEMS Microbiology Letters*. 2022;369(1):fnac072. doi:10.1093/femsle/fnac072
94. Ishioka M, Miura K, Minami S, Shimura Y, Ohnishi H. Altered Gut Microbiota Composition and Immune Response in Experimental Steatohepatitis Mouse Models. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(2):396-406. doi:10.1007/s10620-016-4393-x
95. Cai W, Xu J, Li G, Liu T, Guo X, Wang H, et al. Ethanol extract of propolis prevents high-fat diet-induced insulin resistance and obesity in association with modulation of gut microbiota in mice. *Food research international* (Ottawa, Ont). 2020;130:108939. doi:10.1016/j.foodres.2019.108939
96. Wu TR, Lin CS, Chang CL, Lin TL, Martel J, Ko YF, et al. Gut commensal Parabacteroides goldsteinii plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from *Hirsutiella sinensis*. *Gut*. 2019;68(2):248-62. doi:10.1136/gutjnl-2017-315458
97. Kao HF, Wang YC, Tseng HY, Wu LS, Tsai HJ, Hsieh MH, et al. Goat Milk Consumption Enhances Innate and Adaptive Immunities and Alleviates Allergen-Induced Airway Inflammation in Offspring Mice. *Frontiers in immunology*. 2020;11:184. doi:10.3389/fimmu.2020.00184
98. Edwards CG, Haag KM, Collins MD, Hutson RA, Huang YC. *Lactobacillus kunkeei* sp. nov.: a spoilage organism associated with grape juice fermentations. *J Appl Microbiol*. 1998;84(5):698-702. doi:10.1046/j.1365-2672.1998.00399.x
99. Endo A, Maeno S, Tanizawa Y, Kneifel W, Arita M, Dicks L, et al. Fructophilic Lactic Acid Bacteria, a Unique Group of Fructose-Fermenting Microbes. *Applied and environmental microbiology*. 2018;84(19). doi:10.1128/aem.01290-18
100. Berrios P, Fuentes JA, Salas D, Carreño A, Aldea P, Fernández F, et al. Inhibitory effect of biofilm-forming *Lactobacillus kunkeei* strains against virulent *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in honeycomb moth (*Galleria mellonella*) infection model. *Benef Microbes*. 2018;9(2):257-68. doi:10.3920/bm2017.0048
101. Asama T, Uematsu T, Kobayashi N, Tatefuji T, Hashimoto K. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus kunkeei* YB38 improves murine influenza pneumonia by enhancing IgA production. *Bioscience of microbiota, food and health*. 2017;36(1):1-9. doi:10.12938/bmfh.16-010
102. Gu M, Nguyen HT, Cho JH, Suh JW, Cheng J. Characterization of *Leuconostoc mesenteroides* MJM60376 as an oral probiotic and its antibiofilm activity. *Molecular oral microbiology*. 2023;38(2):145-57. doi:10.1111/omi.12397
103. Mountzouris KC, McCartney AL, Gibson GR. Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation. *The British journal of nutrition*. 2002;87(5):405-20. doi:10.1079/bjnbnj20020563
104. Commission E. Commission Implementing Decision of 11 December 2014 authorising the placing on the market of *Clasidium butyricum* (CBM 588) as a novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council (notified under document C (2014) 9345). *OJEU*. 2014;57:153. http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2014/907/oj
105. Perradeau F, McMurdie P, Bullard J, Cheng A, Cutcliffe C, Deo A, et al. Improvements to postprandial glucose control in subjects with type 2 diabetes: a multicenter, double blind, randomized placebo-controlled trial of a novel probiotic formulation. *BMJ open diabetes research & care*. 2020;8(1). doi:10.1136/bmjdr-2020-001319
106. Ariyoshi T, Hagiwara M, Takahashi M, Mikamo H. Effect of *Clasidium butyricum* on Gastrointestinal Infections. *Biomedicine*. 2022;10(2). <https://doi.org/10.3390/biomedicine10020483>
107. Tiemblo Martin M, Coccimiglio M, Andretta E, De Simone Carone L, Bell A, Gerpe-Amor T, et al. The human gut *Bacteroides* eggertii expresses a new galactofuranose-containing lipopolysaccharide with weak immunostimulatory properties. *Carbohydrate Polymers*. 2025;348:122833. doi:10.1016/j.carbpol.2024.122833
108. Yasinjan F, Xing Y, Geng H, Guo R, Yang L, Liu Z, et al. Immunotherapy: a promising approach for glioma treatment. *Frontiers in immunology*. 2023;Volume 14 - 2023. doi:10.3389/fimmu.2023.1255611
109. Battaglia TW, Mimpem JL, Traets JH, van Hoeck A, Zeverijn LJ, Geurts BS, et al. A pan-cancer analysis of the microbiome in metastatic cancer. *Cell*. 2024;187(9):2324-35.e19. doi:https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.021
110. Mulaonovich VE, Desai PA, Popat UR. Allogeneic stem cell transplantation for HIV-positive patients with hematologic malignancies. *Aids*. 2016;30(17):2653-7. doi:10.1097/qad.0000000000001240
111. Dallière R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, et al. Enterococcus hirae and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity*. 2016;45(4):931-43. doi:10.1016/j.immuni.2016.09.009
112. Pitt JM, Vétizou M, Gomperts Boneca I, Lepage P, Chamallard M, Zitvogel L. Enhancing the clinical coverage and anticancer efficacy of immune checkpoint blockade through manipulation of the gut microbiota. *Oncotarget*. 2017;6(1e):1132137. doi:10.1080/2162402x.2015.1132137