



Yüksek İhtisas Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Dergisi

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences

ISSN 2717-8439
E-ISSN 2717-9257

Cilt / Volume 7 | Sayı / Number 2 | Ağustos / August 2026

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Yüksek İhtisas Üniversitesi'nin bilimsel yayınıdır

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences is a scientific publication of Yüksek İhtisas University

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences) yılda üç sayı (Nisan, Ağustos ve Aralık) olarak yayımlanan hakemli bir dergidir

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences (Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi) is a peer-reviewed journal published three times a year (April, August and December).

Yayın Türü / Type of Publication
Yerel Süreli / Periodical

Finansman / Funding
Yüksek İhtisas Üniversitesi / Yüksek İhtisas University

Derginin Yer Aldığı Dizinler / The Journal is Indexed in



Yayın Hizmetleri / Publishing Services



BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cad., 30/31, 06420 Kızılay, Ankara
Tel. +90 312 431 30 62 • Fax: +90 312 431 36 02
E-mail: info@bayt.com.tr
www.bayt.com.tr

Baskı / Print

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
Matbaacılar San. Sitesi 1516/1. Sk., No: 27,
Yenimahalle, Ankara
Tel. +90 312 395 21 28
www.mikimatbaasi.com

Baskı Tarihi: Ağustos 2026

Yüksek İhtisas Üniversitesi Adına Sahibi / Owner on behalf of the Yüksek İhtisas University

Prof. Dr. Şebnem KAVAKLI

Baş Editör / Editor-in-Chief

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: sukruguz.ozdamar@yuksekihtisas.edu.tr

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Doç. Dr. Behire SANÇAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
E-posta: behire.sancar@yuksekihtisas.edu.tr

Doç. Dr. Gamze ÖZBEK GÜVEN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: gamze.ozbek@yuksekihtisas.edu.tr

Doç. Dr. Çiğdem ÇİÇEK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: cigdem.cicek@yuksekihtisas.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Ülker ÇUHACI, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: ulker.cuhaci@yuksekihtisas.edu.tr

Yazı İşleri Müdürü / Publishing Manager

Duygu TALAKACI, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara
E-posta: duygu.talakaci@yuksekihtisas.edu.tr

İstatistik Danışmanı / Consultant in Statistics

Dr. Öğr. Üyesi Feyza GÜRER, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
E-posta: feyza.gurer@yuksekihtisas.edu.tr

Dil Editörleri / Language Editors

Prof. Dr. Ayşegül AKBAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: aysegul.akbay@yuksekihtisas.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Samad J. SHIRVAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara
E-posta: samad.shirvan@yuksekihtisas.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Pınar ŞAHİN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: pinar.sahin@yuksekihtisas.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Fahime SERHATTI, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksekokulu, Ankara
E-posta: fahime.serhatti@yuksekihtisas.edu.tr

Yönetim Yeri ve Adresi / Executive Office

Yüksek İhtisas Üniversitesi 100. Yıl Yerleşkesi
İşçi Blokları Mahallesi 1505. Cd., No: 18/A, 06530 Çankaya/Ankara
Tel: +90 312 329 10 10 • Fax: +90 312 329 10 15
E-posta: sukruguz.ozdamar@yuksekihtisas.edu.tr

Teknik Destek / Technical Support

Mete ARSLAN

Bu dergideki yazıların dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce/Türkçe özetlerin ve kaynakların denetimi, derginin yayına hazırlanması BAYT tarafından gerçekleştirilmiştir.

The control of conformity with the journal standards and the typesetting of the articles in this journal, the control of the English/Turkish abstracts and references and the preparation of the journal for publishing were performed by BAYT Publishing.

Yayın Kurulu / Editorial Board**Baş Editör / Editor-in-Chief**

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: sukruguz.ozdamar@yuksekihtisas.edu.tr

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Doç. Dr. Behire SANÇAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
E-posta: behire.sancar@yuksekihtisas.edu.tr

Doç. Dr. Gamze ÖZBEK GÜVEN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: gamze.ozbek@yuksekihtisas.edu.tr

Doç. Dr. Çiğdem ÇİÇEK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: cigdem.cicek@yuksekihtisas.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Ülker ÇUHACI, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: ulker.cuhaci@yuksekihtisas.edu.tr

Yazı İşleri Müdürü / Publishing Manager

Duygu TALAKACI, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara
E-posta: duygu.talakaci@yuksekihtisas.edu.tr

İstatistik Danışmanı / Consultant in Statistics

Dr. Öğr. Üyesi Feyza GÜRER, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
E-posta: feyza.gurer@yuksekihtisas.edu.tr

Dil Editörleri / Language Editors

Prof. Dr. Aysegül AKBAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: aysegul.akbay@yuksekihtisas.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Samad J. SHIRVAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara
E-posta: samad.shirvan@yuksekihtisas.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Pınar ŞAHİN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-posta: pinar.sahin@yuksekihtisas.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Fahime SERHATTI, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksekokulu, Ankara
E-posta: fahime.serhatti@yuksekihtisas.edu.tr

Danışma Kurulu / Advisory Board*

Prof. Dr. Ayşegül AKBAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Zühal AKTUNA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Hakan ALAGÖZLÜ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. İrfan Serdar ARDA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Sami AYDOĞAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Ali BOZKURT, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Serdar CEYLANER, Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Rabet GÖZİL, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Çağrı GÜLÜMSER, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Gülsen GÜNEŞ, TOBB Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Sıdıka KAYA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Özgül KISA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Gül KIZILTAN, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Ayşe Gülnihal CANSEVEN KURŞUN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Ayla KÜRKÇÜOĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Seyyal ROTA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Simin ROTA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Hale TUFAN, TOBB Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Gülay UZUN, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Prof. Dr. Sabire YURTSEVER, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

Amaç ve Kapsam

2020 yılında yayın hayatına başlayan Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (YIU Sağlık Bil Derg), bağımsız, tarafsız ve çift-kör hakemlik ilkelerine uygun olarak yayınlanan bilimsel, açık erişimli, basılı ve aynı zamanda çevrimiçi yayınlanan süreli yayındır.

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, Yüksek İhtisas Üniversitesi'nin Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere dört ayda bir yayımlanan bilimsel yayın organıdır.

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, ülkemizin ilk sağlık konseptli üniversite dergisi olma ayrıcalığı ile akademisyenlere hizmet vermek amacı yanı sıra hedef kitlesi ulusal ve uluslararası düzeyde klinik araştırmacılar, tıp/sağlık profesyonelleri, öğrenciler, hemşirelik profesyonelleri, ilgili mesleki ve akademik kurum ve kuruluşlarıdır.

Dergide sağlık bilimleri alanında orijinal makaleler, literatür gözden geçirmeleri, olgu sunumları, derleme, teknik bildiriler ve uzman görüşleri İngilizce ve Türkçe

dillerinde yayımlanır. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi hakemli bir dergidir ve en yüksek etik ve editöryal standartlara uyar.

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi EBSCOhost, Türkiye Atıf Dizini ve Türk Medline tarafından indekslenmektedir.

Baş Editör

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara
E-mail: sukruguz.ozdamar@yuksekihtisas.edu.tr

Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cad., 30/31, 06420 Kızılay, Ankara
Tel. +90 312 431 30 62 • Fax: +90 312 431 36 02
E-mail: info@bayt.com.tr

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences) yılda üç kez (Nisan, Ağustos ve Aralık) yayınlanan açık erişimli ve hakemli bir dergidir. Dergide sağlık bilimleri alanında İngilizce ve Türkçe dillerinde özgün makaleler, derlemeler, olgu sunumları, teknik raporlar ve yorumlar yayımlanır.

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Yüksek İhtisas University Health Sciences) en yüksek etik ve editörlük standartlarına uyar. Editörlük ve yayım süreci, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) kılavuzlarına uygun olarak yapılır. Akademik Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama (doaj.org/bestpractice) ilkeleri gözetilir.

Derginin Editörleri WAME Yöneticiler Birliğinin onaylanmış olduğu editörler politikasını destekler ve Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi'nin yayımlanmış olduğu Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler İçin Gerekli Standartlar ile tam bir uyum gösterir (<http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).

Makale Gönderme

Yazarlar makalelerini Ulakbim- DergiPark web sitesinde bulunan Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi alanından göndermelidir. Makaleler Word dokümanı (.doc) veya zengin metin biçimi (.rtf) olarak gönderilmelidir. Her makalenin başında yazı başlığı, öz ve "medline" kurallarına göre düzenlenmiş Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler yazılmalıdır. Makale için iletişim kuracak tüm yazarların gerekli iletişim bilgileri olmalıdır. Tüm şekil, tablo ve gerekli görülen ek dokümanlar da gönderilmelidir. Yazarlar aynı sistem üzerinden Telif Hakkı Devri ve Finansal Durumu belirten ve yazının orijinalliğinin beyan edildiği formu da gönderilere eklemelidir.

Editöryal Politika

Tüm makaleler bilimsel katkıları, orijinallikleri ve içerikleri açısından bilimsel kurul tarafından değerlendirilir. Yazarlar verilerin doğruluğundan sorumludur. Dergi gerekli gördüğü yerlerde dil ve yazım ile ilgili uygun düzeltmeleri yapma hakkını saklı tutar. Makaleler gerekli görüldüğünde revizyon yapılmak üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir. Dergide basılan yazılar derginin mali haline gelir ve yazıların telif hakkı Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Yüksek İhtisas University Health Sciences) adına alınır. Daha önce herhangi bir dilde basılmış olan yazılar dergide basılmak üzere değerlendirilmez. Yazarlar, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne (Journal of Yüksek İhtisas University Health Sciences) gönderdikleri bir yazıyı başka bir dergiye gönderemezler.

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<http://www.icmje.org/icmjerecommendations>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta- analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Bu dergide yayımlanan makaleler Creative Commons Atıf-Ticari Olmayan 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır (CC BY-NC 4.0).

Makalelerin Hazırlanması

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne (Journal of Yüksek İhtisas University Health Science), gönderilen makaleler ICMJE'nin biyomedikal dergiler için belirlemiş olduğu standartlara göre hazırlanmış olmalıdır. Makalenin gönderilmesi sırasında yazarlar deney/araştırma tipini belirtmelidirler ve istatistik uygulamaların "Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations" (Bailar JC III, Mosteller F, Ann Intern Med 1988; 108:266 -73) kılavuzuna uygun olması gerekmektedir. Makale ile birlikte gönderilen üst yazıda makale içindeki bilgilerin herhangi bir kısmının daha önce elektronik ortam dâhil yayımlanıp yayımlanmadığı veya değerlendirilmek üzere gönderilip gönderilmediği bildirilmelidir. Çalışma için etik kurul kararı alınıp alınmadığı veya

insan deneyleri ile ilgili 2018 yılında güncellenen Helsinki Bildirgesi'ne uyulup uyulmadığı belirtilmelidir, aksi durumlar açıklanmalıdır. Üst yazıda iletişim kurulacak yazarın adresi, telefonu, faks numarası ve e-posta adresi olmalıdır. Tüm başvurular benzerlik tespit yazılımı (iThenticate by CrossCheck) tarafından taranır. Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket etmektedir. Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekir. ICMJE, yazarların aşağıdaki dört kriteri karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrî içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak.
3. Yazının yayınından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak.
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da teşhis edebilmelidir. Ayrıca, yazarlar birbirlerinin katkılarının bütünlüğüne güven duymalıdır.

Makale Özellikleri

Araştırma Makalesi

Araştırma makalesi ana metni "Öz", "Giriş", "Materyal ve Metodlar", "Bulgular", "Tartışma/ Sonuç" ve "Kaynaklar" alt başlıklarını içermelidir. Araştırma makaleleri için sözcük sayısı sınırları Tablo 1'dedir.

Öz

Araştırma makalelerinin özü Giriş, Materyal ve Metodlar, Bulgular ve Sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Çalışma içeriğini ve çalışmanın dayandığı zemini aktarmalı, çalışmanın amaçlarını, ana bulguları ve ana sonuçları belirtmelidir. Ayrıca çalışma ve gözlemlerin yeni ve önemli yönlerini vurgulamalıdır.

Anahtar Sözcükler

Öz bölümünün altında verilmeli ve en fazla altı adet olmalıdır. Anahtar sözcüklerin Türkiye Bilim Terimleri'nden seçilmesine özen gösterilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).

Giriş

Bu bölümde niçin bu çalışmayı yapmaya ihtiyaç duyulduğu ve yapılma amacı sadece önemli makalelere atıfta bulunularak belirtilmelidir.

Materyal ve Metodlar

Bu bölümde çalışma için yapılan plan, hastalar, deney hayvanları, materyal ve kontroller, kullanılan çalışma yöntemleri ve uygulanan istatistiksel yöntem açıklanmalıdır. Etik konularla ilgili izinler yukarıda açıklandığı gibi belirtilmeli; ilaçların jenerik isimleri ile birlikte üretici adı ve üretildiği ülke ifade edilmelidir.

Bulgular

Bu bölümde istatistiksel metotlar ile desteklenen bulgular ayrıntılı olarak belirtilmelidir. Sadece en önemli bulgular vurgulanmalıdır. Şekil ve tablolar metin içinde verilen bulguları desteklemeli, tekrar etmemelidir; verinin metin, tablo veya şekil şeklindeki sunumların sadece birinde gösterilmesi yeterlidir.

Tartışma/ Sonuç

Kaynakların ışığında bulguların önemi ve farkları vurgulanmalıdır; ancak sonuç bölümünde sunulan detaylar tekrarlanmamalıdır. Görüşler, çalışmada elde edilen gerçeklerle desteklenecek şekilde sınırlanmalıdır; araştırılmayan ya da gösterilmeyen varsayımlar tartışmaya eklenmemelidir. Bulgular başka araştırmalarla karşılaştırılmalıdır. Bu bölümde bulgular bölümünde belirtilmemiş yeni veri sunulmamalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar, "Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE)" tarafından geliştirilen "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler İçin Gerekli Standartlar" kurallarına göre düzenlenmelidir. Sık kullanılan referans türleri için bazı örnekler verilmiştir. <https://>

Tablo 1. Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük sınırı	Öz sözcük sınırı	Kaynak sınırı	Tablo sınırı	Resim sınırı
Araştırma Makalesi	4000	250 (Yapılandırılmış)	30	6	15 resim
Derleme	5000	250	50	6	20 resim
Olgu Sunumu	1500	150	15	Tablo yok	20 resim
Editöre Mektup	1000	Öz yok	5	Tablo yok	Resim yok

www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf linki, burada sağlanmayan diğer referans türlerine ilişkin rehberlik amacıyla kullanılmalıdır. Her kaynak metindeki sırasına göre numaralandırılmalı ve listelenmelidir. Metin içerisinde cümle sonlarında parantez içinde (...) şeklinde belirtilmelidir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Dergi başlıkları Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Dergi adlarının kısaltmaları için "Index Medicus'ta İndekslenen Dergilerin Listesi"ne bakınız (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Index Medicus'ta yer almayan dergilerde kısaltma kullanılmaz. Kaynaklar'da yalnızca yayınlanmış makaleler veya "baskıda" olan makaleler kullanılabilir. Tüm yazarların isimleri yazılmalıdır, "et al" ifadesi kullanılmamalıdır.

Dergiler:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV- infected patients. N Engl J Med. 2002;347:284-7. PMID: 12140307 DOI: 10.1056/NEJMs020632

Çevrimiçi yayınlanmış makale:

Yalçın Çakmaklı G, Ayhan Y, Yazıcı MK, Demirci M, Şahin G. Spectral analysis of lithium tremor. Arch Neuropsychiatry, 17 Ekim 2020. <https://doi.org/10.29399/npa.27378>. [E-pub ahead of print]

Kitaplar:

Breedlove GK, Schorffheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Kitap Bölümleri:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. 93-113.

Toplantı Sunumları:

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Tablolar ve Şekiller

Tüm tablo ve şekiller "Windows" altında açılabilir. Online gönderilen resimlerin çözünürlük kalitesi minimum (10x10 cm boyutunda) 300 dpi ve jpg formatında olmalıdır. Her tablo ve şekil ayrı bir sayfada sunulmalıdır. Tüm tablo ve şekiller Arabik numaralar ile belirtilmelidir. Her tablonun başlığı tablonun içeriği ve amacını belirtmelidir. Her şeklin üzerindeki işaret ve sembolleri açıklayan bir alt yazısı olmalıdır.

Derleme Yazıları

Belirli bir alanda uzmanlık potansiyeli olan yazarlar tarafından hazırlanan derlemeler memnuniyetle karşılanmaktadır. Derlemeler, klinik uygulamada bir konunun mevcut bilgi seviyesini tanımlamalı, tartışmalı, değerlendirmeli ve gelecekteki çalışmalara rehberlik etmelidir. Derleme yazılarının alt başlıkları yazarlar tarafından planlanmalıdır. Ancak, her derleme makalesi bir "Giriş" ve bir "Sonuç" bölümü içermelidir. Derleme makalelerinin sınırlamaları için Tablo 1'e bakınız.

Olgu Sunumu

Nadir görülen, yeni bir bulgunun ya da yeni bir birlikteliğin tanımlandığı, tanıda ve tedavide güçlü gösteren veya yeni bir tedavi yönteminin uygulandığı ilgi çekici

ve öğretici sunular yayınlanabilir. Bu yazılar, "Giriş", "Olgu Sunumu" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Olgu sunumlarının sözcük sayısı sınırları Tablo 1'de belirtilmiştir.

Editöre Mektup

Dergide yayımlanmış bir makale hakkında konunun uzmanı olan veya makalenin değerlendirmesini yapmış olan hakemler görüş veya yorumlarını Editöre Mektupla bildirebilirler. Kabul edilen Mektuplar, yayımlanmalarından önce konu aldıkları makalenin yazarına gönderilir ve ek görüş bildirmek, cevap vermek isteyip istemedikleri sorulur. Bu tür yazılar mümkün oldukça ilgili yazının yazarlarının yanıtlarıyla birlikte yayımlanır.

Konferans Bildirisi

Öz başlığında yalnızca ilk harf büyük olmalı; sunum türü Sözel veya Poster olarak seçilebilir. Öz; amaç, yöntem, temel sayısal bulgular ve sonuç bölümlerini içermeli, ilgili başlıklar (GİRİŞ ve AMAÇ, YÖNTEM, BULGULAR, TARTIŞMA ve SONUÇ / AMAÇ, OLGU, SONUÇ) büyük harfle yazılmalı ve metin 300 kelimeyi geçmemelidir; özetlerde tablo, şekil ve grafik kabul edilmez. Tam metin Word formatında, 2-5 sayfa ve 500-1000 kelime arasında olmalı; Türkçe ve İngilizce özetler 100-300 kelime arasında hazırlanmalıdır. Bildiri başlığı 14 punto, koyu ve ortalı; yazar adları ve kurumlar 12 punto ile ortalı olmalıdır. Metin Times New Roman 12 punto, 1.5 satır aralığı ile yazılmalı; bölüm başlıkları (ÖZ, ANAHTAR SÖZCÜKLER, GİRİŞ, MATERYAL VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA, SONUÇ, KAYNAKLAR) büyük harf ve koyu olmalıdır. Grafik, tablo ve fotoğraf başlıkları 12 punto koyu verilerle metin içinde sunulmalı; tablo/şekil başlıklarında yalnızca ilk harf büyük olmalıdır. Kaynaklar görünme sırasına göre numaralandırılmalı; dört veya daha az yazarlı kaynaklarda tüm yazarlar, beş ve üzeri olanlarda ilk dört yazar ve "ve ark." yazılmalı; dergi adlarında Index Medicus kısaltmaları kullanılmalıdır.

Düzeltilmeler

Düzeltilme talepleri ve eleştiriler, iletişim adresi belirtilen yazara gönderilir ve basının gecikmemesi için istenen düzeltmeler en kısa sürede yanıtlanmalıdır. Revizyonların cevaplandırılarak geri gönderilmesi en geç 15 gün içinde yapılmalı, 15 günü aşan gecikmelerde Editörler Kurulu makaleyi reddetme hakkını saklı tutar. Tüm hakem görüşlerine ayrıntılı şekilde cevap verilerek yapılan düzeltmelerin sayfa ve satır numaraları belirtilmelidir. Yapılan tüm değişikliklerin metin üzerinde koyu olarak işaretlendiği bir kopya ile düzeltilmiş son hâlin temiz kopyası birlikte gönderilmelidir. Ayrıca, düzeltilen bölümlerin renklendirilmesi ve Formlar bölümünde yer alan "Hakeme Cevap" dosyasına gerekli açıklamaların eklenerek sisteme yüklenmesi zorunludur. Sunulan kaynakların ve verilerin doğruluğundan yazarlar sorumludur. Hatalı, aldatıcı veya yanlış yönlendirici bilgi tespit edilmesi hâlinde Baş Editör, makaleyi bilimsel literatürden çekme ve bunu duyurma hakkına sahiptir.

İletişim

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR, E-posta: sukruoguz.ozdamar@yuksekihtisas.edu.tr

Yayın Hizmetleri

BAYT (www.bayt.com.tr) • E-posta: info@bayt.com.tr

Adres: Ziya Gökalp Cad. 30/31, 06420 Kızılay-Ankara, Turkey

Tel: +90 312 431 30 62 • Faks: +90 312 431 36 02

Aims and Scope

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences (YIU J Health Sci), which started its publication life in 2020, is a scientific, open access, both printed and online periodical published in accordance with the principles of independent, impartial and double-blind refereeing.

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences is the scientific publication of Yüksek İhtisas University, published quarterly in April, August and December.

With the privilege of being the first university journal with a health concept in our country, Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences aims to serve academics, and its target audience is clinical researchers, medical/health professionals, students, nursing professionals, related professional, and academic institutions and organizations at the national/international level.

In the journal; original articles, literature reviews, case reports, reviews, technical papers and expert opinions in the field of health sciences are published in English and Turkish. Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences is a peer-reviewed

journal, and adheres to the highest ethical and editorial standards.

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences is indexed by EBSCOhost, the Turkish Citation Index, and Turkish Medline.

Editor-in-Chief

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR

Yüksek İhtisas University, Medical Faculty, Ankara
E-mail: sukruoguz.ozdamar@yuksekihtisas.edu.tr

Publishing Services

BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad., 30/31, 06420 Kızılay, Ankara

Tel. +90 312 431 30 62 • Fax: +90 312 431 36 02

E-mail: info@bayt.com.tr

Instructions for Authors

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences (*Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*) is an open access journal, and published three times a year (April, August and December). The journal publishes original articles, reviews, case reports, technical reports and commentaries in the fields of health science in English and Turkish languages.

Journal of Yüksek İhtisas University Health Sciences is a peer- reviewed journal and adheres to the highest ethical and editorial standards. Editorial and publishing processes of the journal are in accordance with the guidelines of International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). Editorial and publishing processes of the Journal of Yüksek İhtisas University Health Science, comply with the principles of Transparency and Best Practice in Academic Publishing (doaj.org/bestpractice).

The Editorial Board of the Journal of Yüksek İhtisas University Health Sciences endorses the editorial policy statements approved by the WAME Board of Directors. The journal is following the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).

Submission of Manuscripts

Authors should submit their articles from the Journal of Yüksek İhtisas University Health Sciences on the Ulakbim- DergiPark website. Articles should be submitted as Word document (.doc) or rich text format (.rtf). At the beginning of each article, the title, abstract and Turkish and English keywords arranged according to the "medline" rules should be written. All authors who will contact for the article should have the necessary contact information. All figures, tables and additional documents deemed necessary should also be sent. Authors should also attach the form stating the Copyright Transfer and Financial Status and declaring the originality of the article to the submissions through the same system.

Editorial Policies

All manuscripts will be evaluated by the scientific board for their scientific contribution, originality and content. Authors are responsible for the accuracy of the data. The journal retains the right to make appropriate changes on the grammar and language of the manuscript. If necessary the manuscript will be sent to the corresponding author for revision. The manuscript, when published, will become the property of the journal and copyright will be taken out in the name of the Journal of Yüksek İhtisas University Health Sciences. Articles previously published in any language will not be considered for publication in the journal.

Authors cannot submit the manuscript for publication in another journal. Articles should be prepared in accordance with ICMJE- Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<http://www.icmje.org/icmjerecommendations>). They should comply with CONSORT guidelines for randomized studies, STROBE guidelines for observational studies, STARD guidelines for diagnostic valuable studies, PRISMA guidelines for systematic review and meta- analyzes, ARRIVE guidelines for animal experimental studies, and TREND guidelines for non- randomized behavior and public health studies.

All papers published in the journal are licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Preparation of Manuscripts

The articles submitted to the Journal of Health Sciences (Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences) should be prepared according to the standards set by ICMJE for biomedical journals. Authors should indicate the type of experiment/research at the time of the article submission, and statistical practices should be in accordance with the "Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations" (Bailar JC III, Mosteller F, Ann Intern Med 1988;108:266-273).

In the cover letter sent with the article, it should be reported whether any part of the information in the article has been previously published, including electronic media, or has been sent for evaluation. It should be stated whether an ethical committee

decision has been given for the study, or whether the Helsinki Declaration, which was updated in 2018 regarding human experiments, has been followed, or any other conflict. The cover letter must include the author's address, phone number, fax number and e-mail address.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; and
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; and
- 3 Final approval of the version to be published; and
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

Manuscript Specifications

Research Articles

The main text of the research article should include "Introduction", "Material and Methods", "Results" and "Discussion/ Conclusion" subheadings. Word count limits for research articles are in Table 1.

Abstract

The summary of the research articles should consist of Introduction, Material and Methods, Results and Conclusion sections. It should convey the content of the study and the background on which the study is based, and state the aims, main findings and results of the study. It should also highlight new and important aspects of the study and observations.

Keywords

Keywords should be given under the summary section and should not exceed six. They must be selected from MeSH (Medical Subject Headings) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

Introduction

State concisely the purpose and rationale for the study and cite only the most pertinent references as background.

Material and Methods

Describe the plan, the patients, experimental animals, material and controls, the methods and procedures utilized, and the statistical method(s) employed. Address "Institutional Review Board" issues as stated above. State the generic names of the drugs with the name and country of the manufactures

Results

Present the detailed findings supported with statistical methods. Emphasize only your Important observations; do not compare your observations with those of others. Such comparisons and comments are reserved for the discussion section. Figures and tables should supplement, not duplicate the text; presentation of data in either one or the other will suffice.

Discussion/ Conclusion

State the importance and significance of your findings but do not repeat the details given the results section. Limit your opinions to those strictly indicated by the facts in your report. Compare your findings with those of others'. No new data are to be presented in this section.

Table 1. Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	4000	250 (Structured)	30	6	15 images
Review Article	5000	250	50	6	20 images
Case Report	1500	150	15	No tables	20 images
Letter to the Editor	1000	No abstract	5	No tables	No image

References

References should be arranged according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" rules developed by "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)". Some examples have been provided for frequently used reference types. The http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html site should be used for guidance on other types of references not provided here. Each reference should be numbered and listed according to their order in the text. They should be referred to in parentheses as "(...)" at the end of sentences within the text. The author(s) are responsible for the accuracy of the references. Journal titles should be abbreviated according to Index Medicus. Refer to the "List of Journals Indexed in Index Medicus" for abbreviations of journal names, or access the list at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>. Abbreviations are not used for journals that are not listed in the Index Medicus. Only published articles or articles "in press" can be used in references. All authors names must be written, do not use "et al".

For Journals

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV- infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7. PMID: 12140307 DOI: 10.1056/NEJMs020632

For Epub Ahead of Print Articles:

Yalçın Çakmaklı G, Ayhan Y, Yazıcı MK, Demirci M, Şahin G. Spectral analysis of lithium tremor. *Arch Neuropsychiatry*, 17 Ekim2020. <https://doi.org/10.29399/npa.27378>. [E -pub ahead of print]

Books:

Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Book chapters:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. 93-113.

Meeting announcements:

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Tables and Figures

Tables and figures should work under "Windows". Color figures or grayscale images must be at least 300 dpi. Figures using ".jpg" or ".pdf" should be saved separate from the text. All tables and figures should be prepared on separate pages. They should be numbered in Arabic numerals. Each table must have a title indicating the purpose or content of each table. Each figure must have an accompanying legend defining abbreviations or symbols found in the figure.

Review Articles

Review articles by authors with potential expertise in a particular field are welcomed. Reviews should describe, discuss and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice, and be a guide for future studies. Subtitles of review articles should be planned by the authors. However, each review article must contain an "Introduction" and a "Conclusion" section. Please refer to Table1 for the limitations of the review articles.

Case Reports

There is limited space for case reports in the journal. Reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering

new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for review. The text should include the subheadings Introduction, Case Presentation, and Discussion. Please check Table1 below for wordcount specifications.

Letters to Editor

These manuscripts include evaluation and criticisms submitted by the experts in the field or the reviewers of a manuscript regarding manuscripts previously published in the journal. The authors of manuscripts that become to pics of letters to the editor are provided with the opportunity to responds to the comments that are raised. Letters are published together with the responses of the author(s) of the manuscript concerned where possible.

Conference Paper

In the abstract, only the first letter of the title should be capitalized, and the presentation type should be selected as Oral or Poster. The abstract must include the purpose, methods, key numerical findings, and conclusion, and the section headings (INTRODUCTION, MATERIAL AND METHODS, RESULTS, DISCUSSION, CONCLUSION / INTRODUCTION, CASE, CONCLUSION) should be written in uppercase. The abstract should not exceed 300 words, and tables, figures, or graphics are not permitted. The full text must be prepared in Word format, be between 2-5 pages, and contain 500-1000 words; Turkish and English abstracts should be between 100-300 words. The manuscript title should be 14-point, bold, and centered; author names and affiliations should be centered in 12-point font. The text should be written in Times New Roman, 12-point, with 1.5 line spacing, and section titles (ABSTRACT, KEYWORDS, INTRODUCTION, MATERIAL AND METHODS, RESULTS, DISCUSSION, CONCLUSION, REFERENCES) should be in uppercase and bold. Captions for graphics, tables, and photographs should appear in bold 12-point font within the text, and only the first letter of table/figure titles should be capitalized. References should be numbered according to their order of appearance; for sources with four or fewer authors, all authors should be listed, while for five or more authors, only the first four should be listed followed by 'et al.' Abbreviated journal titles should follow Index Medicus Standards"

Revisions

Requests for revision and reviewers' comments are sent to the corresponding author, and to avoid delays in publication, all requested revisions should be addressed as soon as possible. The revised manuscript and responses must be submitted within 15 days; the Editorial Board reserves the right to reject manuscripts with revisions submitted after this period. All reviewers' comments must be answered in detail, and the page and line numbers of each correction should be indicated. A copy of the manuscript with all changes marked in bold, along with a clean version of the final corrected manuscript, must be submitted. In addition, the revised sections must be highlighted, and the required explanations must be uploaded to the system within the 'Response to Reviewer' file found in the Forms section. Authors are responsible for the accuracy of the data and references provided. If erroneous, misleading, or deceptive information is detected, the Editor-in-Chief reserves the right to retract the manuscript from the scientific literature and to announce the retraction.

Contact

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR, E-mail: sukruoguz.ozdamar@yuksehtisas.edu.tr

Publishing Services

BAYT (www.bayt.com.tr) • **E-mail:** info@bayt.com.tr
Address: Ziya Gökalp Cad. 30/31, 06420 Kızılay-Ankara, Turkey
Phone: +90 312 431 30 62 • **Fax:** +90 312 431 36 02



Yüksek İhtisas Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Dergisi

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences

ISSN 2717-8439
E-ISSN 2717-9257

İçindekiler / Contents

Cilt / Volume 7 | Sayı / Number 2 | Ağustos / August 2026

- ii Yayın Kurulu / Editorial Boards
- v Yazarlara Bilgiler / Instructions for Authors

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- 47 Asiatic Acid Ameliorates Chlorpyrifos-Induced Toxicity in Rats: Biochemical and Histopathological Insights**
Sıçanlarda Klorpirifos Kaynaklı Toksikite Üzerine Asiatik Asidin Etkileri: Biyokimyasal ve Histopatolojik Bulgular
Özge Darakçı Saltık, Hakan Balcı, Figen Güzelgöl, Nilgün Öksel, Burcu Hatipoğlu Aktemur, Rümeyza Abdullahoğlu, Ayhan Bozkurt
- 57 Comparison of Hippocampus Doses in Hypofractionated Gamma Knife and Linac-Based Radiosurgical Treatment Plans for Patients with Intracranial Metastatic Tumors**
İntrakraniyal Metastatik Tümörlü Hastalarda Hipofraksiyone Gamma Knife ve Lineer Hızlandırıcı Tabanlı Radyocerrahi Tedavi Planlarında Hipokampus Dozlarının Karşılaştırılması
Özlem Dağlı, Esil Kara, Hanifi Eren Canbolat
- 65 Determination of the Effect of Androctonus crassicauda (Oliver, 1807) Crude Venom on Bcl-2 and Bax Genes Expression Levels in Colon Cancer Cell Line (HT-29) Using qPCR Method**
Androctonus crassicauda (Oliver, 1807) Ham Zehirinin Kolon Kanseri Hücre Hattı (HT-29) Üzerindeki Bcl-2 ve Bax Genleri Ekspresyon Düzeylerine Etkisinin qPCR Yöntemi ile Belirlenmesi
Name Perktaş Bağcı, Nazife Yiğit Kayhan, İlkay Çorak Öcal
- 72 Nursing Students' Attitudes Toward Person-Centered Perioperative Care and Related Factors**
Hemşirelik Öğrencilerinin Birey Merkezli Perioperatif Bakıma Yönelik Tutumları ve Etkileyen Faktörler
Elçin Efteli, Saadet Çömez

YORUM / COMMENTARY

- 79 Acetaminophen and Its Potential Anticancer Effects in Non-Small Cell Lung Cancer via Serotonin-Mediated Cellular Mechanisms**
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Asetaminofen'in Serotonin Aracılı Hücresel Mekanizmalar Yoluyla Potansiyel Antikanser Etkileri
Ayşegül Akbay, Rabia Şeyma Nur Taşdemir

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- 83 Peristomal Alanda Yarası Olan Ürostomili Hastanın Watson'ın İnsan Bakım Modeline Göre Hazırlanan Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu**
Nursing Care Prepared According to Watson's Human Care Model for a Patient with a Urostomy and a Wound in the Peristomal Area: Case Report
Rabia Koca, Yeşim Dikmen Aydın



Yüksek İhtisas Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Dergisi

Yüksek İhtisas University Journal of Health Sciences

ISSN 2717-8439
E-ISSN 2717-9257

İçindekiler / Contents

Cilt / Volume 7 | Sayı / Number 2 | Ağustos / August 2026

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

- 88 **Beyin–Davranış İlişkisini Anlamak: Nörogörüntüleme, Elektrofizyoloji ve Nöromodülasyon Perspektifi**
Understanding the Brain–Behavior Relationship: A Neuroimaging, Electrophysiology, and Neuromodulation Perspective
Bernis Sütçübaşı
- 99 **Ebelik Alanında Yapay Zekâ Kullanımı: Geleneksel Derleme**
The Use of Artificial Intelligence in the Field of Midwifery: Traditional Review
Helia Ighani, Pelin Başkurt
- 105 **Ehlers-Danlos Sendromunda Terapötik Egzersiz Yaklaşımlarının İncelenmesi: Bir Derleme**
An Examination of Therapeutic Exercise Approaches in Ehlers-Danlos Syndrome: A Review
Ela Alkaya, Ece Uysal Altunbilek
- 111 **Hemşirelikte Görünmeyen Bir Liderlik Biçimi: Pretoryanist Liderlik**
Praetorian Leadership: An Invisible Form of Leadership in Nursing
Gonca Aktay, Ayşe Çiçek Korkmaz
- 115 **Ketojenik Diyetin Diyabet Üzerindeki Etkisi**
The Effect of the Ketogenic Diet on Diabetes
Rana Akarsu, İlknur Gökçe Yıldırım

Asiatic Acid Ameliorates Chlorpyrifos-Induced Toxicity in Rats: Biochemical and Histopathological Insights

Sıçanlarda Klorpirifos Kaynaklı Toksisite Üzerine Asiatik Asidin Etkileri: Biyokimyasal ve Histopatolojik Bulgular

Özge Darakcı Saltık¹, Hakan Balcı², Figen Güzelgöl³, Nilgün Öksel⁴, Burcu Hatipoğlu Aktemur⁵,
Rümeysa Abdullahoğlu⁶, Ayhan Bozkurt^{6*}

¹Bilecik Şeyh Edebali University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Bilecik, Türkiye

¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bilecik, Türkiye

²Bilecik Şeyh Edebali University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Bilecik, Türkiye

²Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Bilecik, Türkiye

³Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Tokat, Türkiye

³Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

⁴Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Tokat, Türkiye

⁴Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, İstanbul, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Samsun, Türkiye

⁶Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ABSTRACT

ÖZ

Introduction: Chlorpyrifos (CPF), one of the most widely used organophosphorus (OP) insecticides, exerts its toxic effects in part by inducing oxidative stress. Despite increasing recognition of natural antioxidants as potential countermeasures, the efficacy of asiatic acid (AA), a bioactive triterpenoid from *Centella asiatica*, against CPF-induced toxicity remains unexplored. This study aimed to investigate the protective effects of AA against CPF-induced toxicity model in rats by analyzing biochemical and histological parameters in serum, liver, and brain tissues.

Material and Methods: Adult male Sprague Dawley rats (n=30) were randomly divided into five groups: control, CPF (279 mg/kg, subcutaneously), and three AA-pretreated groups (35, 70, and 140 mg/kg, per os) for 14 days prior to CPF exposure. Oxidative stress markers [malondialdehyde (MDA), advanced oxidation protein products (AOPP)] and antioxidant enzymes [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx)] were measured in serum, liver, and brain. Histopathological and immunohistochemical analyses assessed tissue injury and apoptotic responses.

Results: AA administration significantly attenuated CPF-induced oxidative damage and restored antioxidant defenses in a dose-dependent manner. Histopathological analyses confirmed that AA mitigated hepatic and neuronal damage and preserved tissue architecture. Immunohistochemistry revealed that AA suppressed CPF-induced upregulation of the pro-apoptotic protein Bcl-2-associated X protein (Bax), indicating reduced apoptosis.

Conclusion: This study provides the first demonstration that AA exerts robust systemic antioxidative, hepatoprotective, and neuroprotective effects against CPF-induced toxicity. These findings highlight AA's therapeutic potential for mitigating organophosphate pesticide poisoning, warranting further translational research.

Keywords: Asiatic acid, chlorpyrifos, hepatoprotection, neuroprotection, organophosphate toxicity, oxidative stress

Giriş: Klorpirifos (CPF), yaygın olarak kullanılan organofosforlu (OP) insektisitlerden biridir ve toksik etkilerini kısmen oksidatif stres mekanizmaları yoluyla göstermektedir. Doğal antioksidanların pestisit kaynaklı toksisiteye karşı potansiyel koruyucu etkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır. Centella asiatica bitkisinden elde edilen biyolojik olarak aktif bir triterpenoid olan asiatic asidin (AA) antioksidan ve sitoprotektif özellikleri bilinmesine rağmen, CPF kaynaklı toksisite üzerindeki koruyucu etkileri henüz yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda oluşturulan CPF kaynaklı toksisite modelinde AA'nın koruyucu etkilerini serum, karaciğer ve beyin dokularındaki biyokimyasal ve histolojik parametreler üzerinden değerlendirmektir.

Materyal ve Metodlar: Erişkin erkek Sprague Dawley sıçanlar (n=30) rastgele beş gruba ayrılmıştır: kontrol, CPF (279 mg/kg, subkutan) ve CPF uygulamasından önce 14 gün boyunca farklı dozlarda AA verilen üç ön tedavi grubu (35, 70 ve 140 mg/kg, oral). Serum, karaciğer ve beyin dokularında oksidatif stres belirteçleri [malondialdehit (MDA), ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP)] ile antioksidan enzim aktiviteleri [süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx)] ölçülmüştür. Ayrıca doku hasarı ve apoptotik yanıtları değerlendirmek amacıyla histopatolojik ve immünohistokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: AA uygulaması, CPF'nin neden olduğu oksidatif hasarı anlamlı düzeyde azaltmış ve antioksidan savunma sistemini doza bağımlı olarak iyileştirmiştir. Histopatolojik incelemeler AA'nın hepatik ve nöronal hasarı azalttığını ve doku mimarisini koruduğunu göstermiştir. İmmünohistokimyasal analizler ise AA'nın pro-apoptotik protein Bax ekspresyonundaki CPF kaynaklı artışı baskıladığını ortaya koymuştur.

Sonuç: Bu çalışma, AA'nın CPF kaynaklı toksisiteye karşı güçlü antioksidan, hepatoprotektif ve nöroprotektif etkilerini ilk kez ortaya koymaktadır. Bu bulgular, AA'nın organofosfat pestisit toksisitesinin azaltılmasında potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini ve bu konuda ileri translayonel çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Asiatik asit, klorpirifos, hepatoprotektif etki, nöroprotektif etki, organofosfat toksisitesi, oksidatif stres

Cite this article as: Darakcı Saltık Ö, Balcı H, Güzelgöl F, Öksel N, Hatipoğlu Aktemur B, Abdullahoğlu R, Bozkurt A. Asiatic Acid Ameliorates Chlorpyrifos-Induced Toxicity in Rats: Biochemical and Histopathological Insights. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):47-56. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1908860>

*Yazışma Adresi/ Correspondence Address: Ayhan Bozkurt, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye; E-posta: abozkurt@omu.edu.tr

Ö.D.D.: 0000-0002-2871-2435; H.B.: 0000-0003-4106-3211; F.G.: 0000-0002-2796-9511; N.Ö.: 0000-0003-4150-1680; B.H.A.: 0000-0003-4662-2908;

R.A.: 0009-0006-4386-0280; A.B.: 0000-0002-5794-709X

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2026, Kabul Tarihi/Accepted: 09.04.2026, Çevrimiçi Yayın Tarihi/ Available Online Date: 27.08.2026



Creative Commons Atıf-Ticari Olmayan 4.0
Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Introduction

Organophosphorus (OP) insecticides, a class comprising over 200 chemical compounds, are among the most widely used pesticides globally, playing a crucial role in pest control and agricultural productivity. However, their excessive and indiscriminate use has raised serious public health and environmental concerns. Acute or chronic OP exposure occurs via multiple routes, including ingestion, inhalation, and dermal absorption, leading to a broad spectrum of toxic effects in multiple organs. Growing evidence suggests that these toxic effects are associated with oxidative stress (1).

Chlorpyrifos (CPF), a widely used broad-spectrum OP insecticide, poses significant toxic effects on human and animal health due to its extensive application in agriculture. Given its detrimental impact, effective protective strategies are needed to mitigate CPF toxicity. Oxidative stress contributes to CPF toxicity by inducing the generation of reactive oxygen species (ROS) and reducing the activity of antioxidant enzymes, such as CAT, SOD, and GPx. Thus, the excessive accumulation of ROS triggers lipid peroxidation and protein oxidation and induces apoptosis, processes that play a critical role in the hepatotoxic and neurotoxic effects of CPF (2,3).

Antioxidants have been introduced as potential therapeutic agents to counteract CPF-induced tissue damage. Among these, natural antioxidants derived from medicinal plants have attracted significant attention due to their potent free radical scavenging properties (4,5). *Centella asiatica* (*C. asiatica*), a medicinal plant extensively utilized in Ayurvedic and traditional Chinese medicine, is recognized for its potent antioxidant, neuroprotective, antiapoptotic, and mitoprotective properties. Asiatic acid (AA), a bioactive pentacyclic triterpenoid derived from *C. asiatica*, is primarily responsible for its therapeutic effects (6,7). Over the past two decades, AA has demonstrated significant protective effects in various preclinical models of organ toxicity (7). For instance, in a rat model of doxorubicin-induced organ toxicity, AA administration ameliorated cardiac and hepatorenal toxicity by reducing oxidative stress (8). Although growing evidence suggests that various pentacyclic triterpenoids exert protective effects against CPF-induced hepatic and neurotoxicity, no study has assessed the potential role of AA in mitigating CPF or any other organophosphate-induced toxicity, a pervasive environmental health risk (9).

In this study, we employed an experimental rat model of CPF toxicity to investigate whether subacute AA administration could attenuate CPF-induced tissue damage and, if so, to determine the role of the oxidative system in this effect. Through biochemical and histopathological analyses, this study provides the first comprehensive evaluation of AA as a potential protective agent against organophosphate toxicity, contributing to therapeutic intervention strategies.

Material and Methods

Reagents

Chlorpyrifos (CPF; Riedel-de Haen, Germany) was dissolved in pure olive oil (Sigma-Aldrich, USA), while asiatic acid (AA; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) was dissolved in propylene glycol (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA). CPF was administered subcutaneously (s.c.) at a volume of 1 mL/kg body weight, whereas AA was administered per os (p.o.) via an intragastric feeding tube at a volume of 1 mL/kg (10,11). Because CPF is a highly lipophilic compound with limited aqueous solubility, an oil-based vehicle was selected to ensure homogeneous dissolution, dose stability, and controlled systemic exposure.

Experimental Design

The study, approved by OMU-HADYEK (Protocol number 2023/08), was conducted at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine and adhered to both OMU-HADYEK guidelines and the European Directive 2010/63/EU on laboratory animal welfare.

Thirty adult male Sprague Dawley rats (250–275 g, 10–12 weeks of age) were obtained from the Experimental Animal Research Center of Ondokuz Mayıs University (OMÜ-DEHAM). Animals were housed in polycarbonate cages with wood shavings bedding. The rats were maintained under controlled environmental conditions ($25 \pm 1^\circ\text{C}$, 12 h light/dark cycle, $50\% \pm 5\%$ humidity) with ad libitum access to standard pelleted chow (Nükleon, Türkiye) and tap water.

Following a one-week acclimatization period, the rats were randomly assigned to five groups of six animals each. Asiatic acid (35, 70, or 140 mg/kg) or its vehicle (propylene glycol) was administered orally for 14 consecutive days. On day 15, a single dose of CPF (279 mg/kg, s.c.) was administered to all rats except those in the control group, which received propylene glycol instead. Figure 1 illustrates the experimental timeline, treatment groups, and evaluated parameters.

The timing and dose of CPF were determined based on studies defining this exposure as an acute toxicity model in adult rats (10,12). The dose and administration of AA were determined based on previously reported experimental protocols. The selected doses (35, 70, and 140 mg/kg) were chosen to represent a graded dose range (low, moderate, and high), enabling the assessment of dose–response relationships. Previous studies have demonstrated that these doses are pharmacologically effective in reducing oxidative stress and tissue injury, while remaining within a safe and non-toxic range in experimental animal models (13,14). The animals were weighed daily, and doses were adjusted accordingly. The rats' body weight and temperature were measured and recorded just before (day 15) and 24 hours after (day 16) CPF administration. All animals were

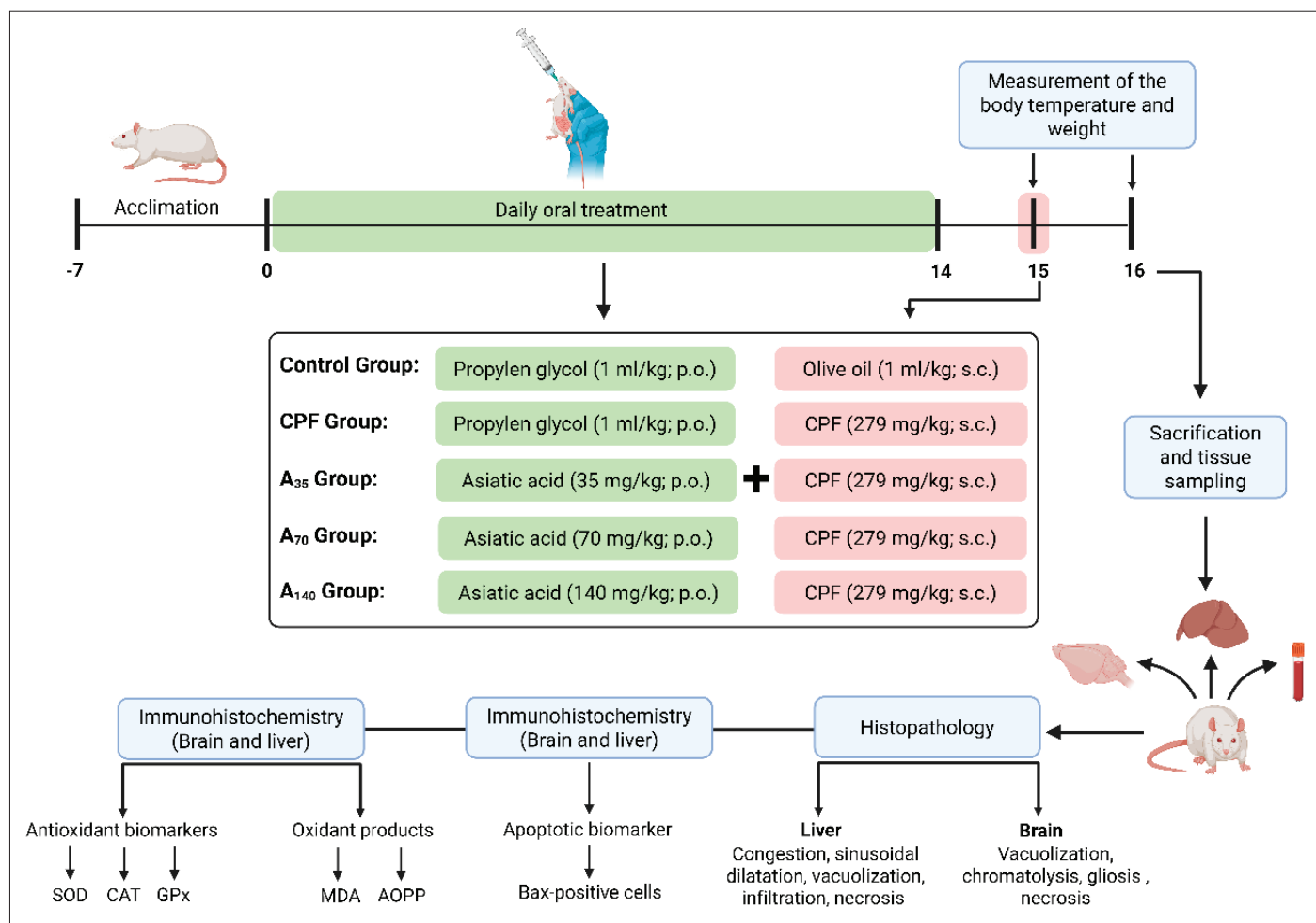


Figure 1. The Schematic Illustration of the Experimental Design. The image was created with BioRender.

then anesthetized with ketamine (100 mg/kg) and chlorpromazine (0.75 mg/kg) and sacrificed. Blood samples, liver, and brain tissues were collected for biochemical, histopathological, and immunohistochemical analyses.

Sample Preparation

After anesthesia, 5 mL of blood was collected directly from the heart. Serum was then obtained by centrifugation (Ohaus Frontier 5707, USA) at 3000 × g for 10 minutes at room temperature then stored at -80°C for biochemical analysis. Liver and brain tissues were extracted and washed with physiological saline (0.9% NaCl). The left hepatic lobe and left hemisphere of the brain were promptly frozen at -80°C until biochemical analysis was performed to determine oxidant and antioxidant levels. The right hepatic lobe and right hemisphere of the brain were fixed in 10% neutral buffer formalin for histological analysis.

Biochemical Measurements

Brain and liver tissues were homogenized for 1 minute in Eppendorf tubes containing 900 µL of ice-cold phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4, 1 mM) per 100 mg of tissue using an Ultra Turrax homogenizer (Ika T18 Basic, Germany), followed

by sonication for 10 minutes at 4°C using a sonicator (METU Electromechanical, Germany). Homogenates were centrifuged (3000 × g for 15 min at 4°C), and supernatants were analyzed for malondialdehyde (MDA), advanced oxidation protein products (AOPP), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) concentrations using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. Standard curves were generated for each ELISA analysis to ensure accuracy and reproducibility. The protein concentration was determined using the Bradford protein assay (15).

Lipid Peroxidation and Protein Oxidation Measurements

MDA levels, which indicate lipid peroxidation, and AOPP levels, which indicate protein oxidation, were measured in serum and supernatants from rats' brain and liver tissues using commercial kits [ELK7832 (LOT:55777764), ELK0784 (LOT: 55760540), respectively] via an ELISA reader at 450 nm (Organon Teknika Microwell System Reader 230S, Germany). Serum results were expressed as ng/mL (for MDA) and pg/mL (for AOPP), whereas liver and brain tissue results were normalized to total protein content and expressed as ng/mg protein (for MDA) and pg/mg protein (for AOPP).

Superoxide Dismutase, Catalase and Glutathione Peroxidase Antioxidant Biomarkers Measurements

SOD, CAT, and GPx levels were measured by using commercial measurement kits [ELK8178 (LOT: 55777102), ELK5986 (LOT:55772662) and ELK2222 (Lot:55763376), respectively] via an ELISA reader at 450 nm (Organon Teknika Microwell System Reader 230S, Germany). Serum results were expressed as ng/mL (for SOD and CAT) and pg/mL (for GPx), whereas liver and brain tissue results were normalized to total protein content and expressed as ng/mg protein (for SOD and CAT) and pg/mg protein (for GPx).

Histopathology

Liver and brain tissues were processed using standard paraffin embedding techniques. Sections (5 μ m) were stained with hematoxylin and eosin (H&E) and analyzed under a light microscope. For each animal, three non-overlapping randomly selected microscopic fields were evaluated per tissue section (liver and brain). Liver damage was assessed based on vascular congestion, sinusoidal dilatation, vacuolation of hepatocytes, mononuclear cell infiltration, and necrosis. Cerebral cortex analysis included vacuolization, chromatolysis, gliosis, and necrosis. A semiquantitative scoring system (0: no damage, 1: minimal damage, 2: moderate damage, 3: severe damage) was used for histopathological grading (16,17). For each parameter, the scores obtained from the three evaluated fields were averaged to obtain a single histopathological score for each animal. Subsequently, the mean of these individual animal scores was calculated for each group, and the results were expressed as mean $\pm$ SEM (n=6 animals per group).

Immunohistochemical Evaluation

Immunohistochemical analysis was performed to evaluate Bax protein expression in liver and brain tissues. For each animal, a total of three tissue sections were obtained from both the liver and brain. Each section was deparaffinized and rehydrated using a graded alcohol series. Antigen retrieval was conducted in citrate buffer (pH: 6) at 95°C for 30 minutes. Endogenous peroxidase activity was blocked with 0.3% hydrogen peroxide, and a blocking solution (5% goat serum + 2% BSA + 0.1% Triton X-100 in PBS) was applied to prevent nonspecific binding.

Sections were incubated overnight at 4°C with Bax primary antibody (E-AB 81433, 1:100 dilution) and then treated with secondary antibody (E-AB 1003, 1:1000 dilution) for 1 hour at room temperature. The reaction was visualized with 3,3'-diaminobenzidine (DAB) for 5 minutes, and counterstained with Mayer's hematoxylin. After dehydration through a graded alcohol series, the sections were mounted for microscopic evaluation (10,17). For each tissue section, three randomly selected regions of interest (ROIs) were analyzed under $\times 200$ magnification using a Nikon Eclipse E2000 microscope. Bax-positive cells were manually counted using ImageJ software

(version 1.54f, NIH, USA) and expressed as a percentage of total cells in each ROI. Each immunohistochemical image includes a 100 μ m scale bar. Negative control staining (omission of primary antibody) was also performed to confirm antibody specificity.

Statistical Analysis

Sample size was determined by an a priori power analysis using G*Power (v3.1) with an effect size of 0.7, α =0.05, and power=80%, resulting in six animals per group. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Data normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. Normally distributed data were analyzed by Student's t-test or one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test, whereas non-normally distributed data were analyzed using Mann–Whitney or Kruskal–Wallis tests with Dunn's post-hoc test. Results were expressed as mean $\pm$ SEM or median (min–max), and p <0.05 was considered statistically significant. Graphs were generated using GraphPad Prism 8.0.2.

Results

Effect of Asiatic Acid on Oxidative Stress Markers in CPF-Induced Toxicity

MDA concentrations were significantly elevated in the CPF group in serum, brain, and liver (p <0.01). AA suppressed MDA levels in serum at all doses, while 70 and 140 mg/kg reduced MDA levels in brain and liver (p <0.05–0.01) (Figure 2A).

AOPP concentrations were also increased in the CPF group in serum, brain, and liver (p <0.05–0.001). AA (140 mg/kg) reduced AOPP levels in serum and liver (p <0.01), whereas 35 and 70 mg/kg reduced AOPP levels in the brain. The highest dose fully prevented CPF-induced AOPP elevation in the brain (p <0.001) (Figure 2B).

Effect of Asiatic Acid on Antioxidant Enzymes in CPF-Induced Toxicity

SOD levels were substantially lower in the CPF group in serum (p <0.01), brain (p <0.001), and liver (p <0.05). AA at 70 and 140 mg/kg restored serum SOD levels (p <0.05–0.01), while 140 mg/kg restored SOD concentration in the brain (p <0.01) and liver (p <0.05) (Figure 3A).

CAT levels were reduced in the CPF group in serum, brain, and liver (p <0.05). AA (140 mg/kg) restored serum CAT levels (p <0.05), while 70 and 140 mg/kg reversed CPF-induced reductions in liver CAT levels (p <0.05). No AA dose affected CAT levels in the brain (Figure 3B).

GPx levels were lower in serum (p <0.01) and brain (p <0.001) in the CPF group, while liver GPx levels remained unaffected. AA (140 mg/kg) restored serum GPx levels (p <0.05), and 70 and 140 mg/kg increased GPx levels in the brain (p <0.05) (Figure 3C).

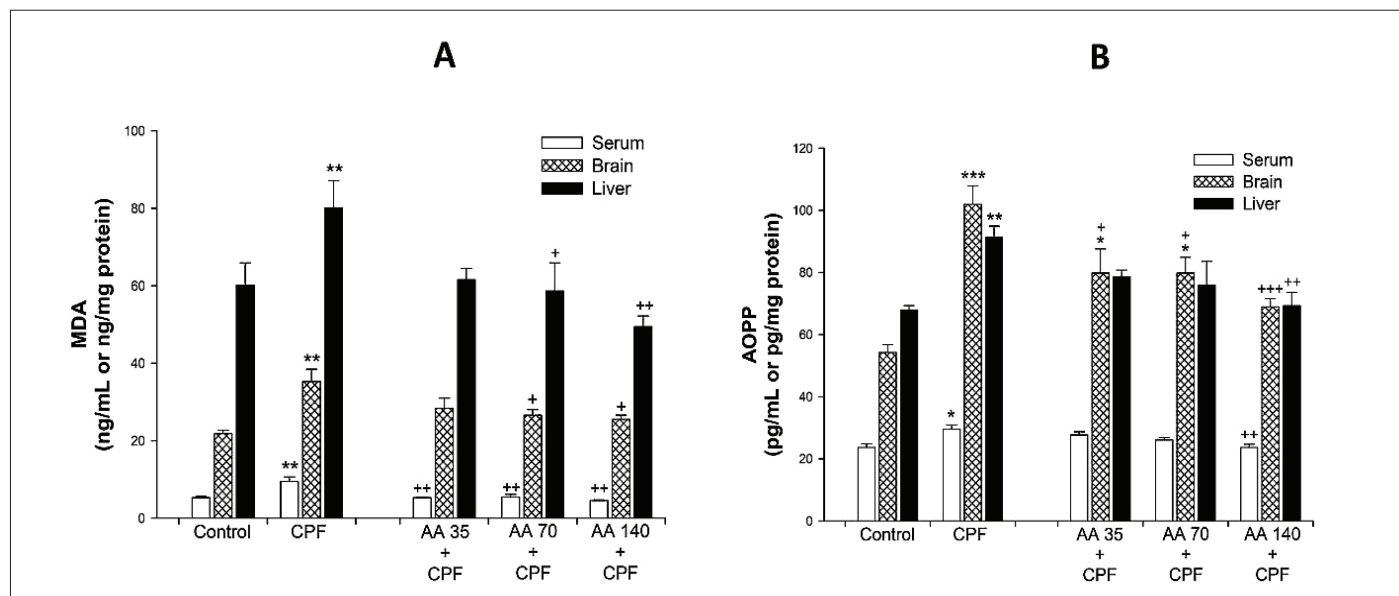


Figure 2. Effect of AA on Oxidative Stress Markers (MDA and AOPP) in Serum, Brain, and Liver of CPF-intoxicated Rats. (A) MDA and (B) AOPP concentrations. The levels of lipid peroxidation and protein oxidation were measured in terms of MDA and AOPP concentrations, respectively. Data are expressed as mean $\pm$ SEM (n=6). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ indicate significant differences compared with the control group, while + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$, and +++ $p < 0.001$ indicate significant differences compared with the CPF group.

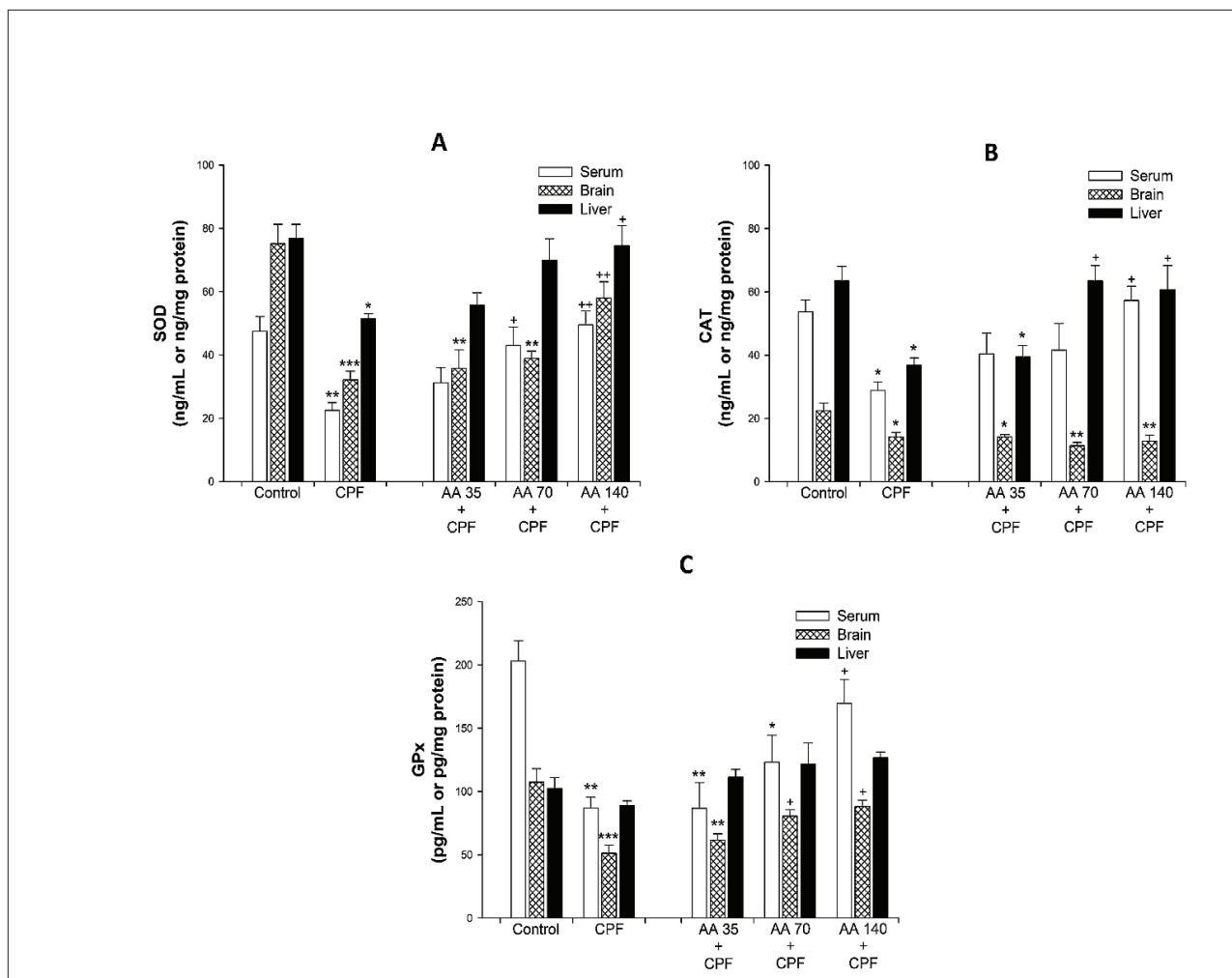


Figure 3. Effect of AA on Antioxidant Enzyme Concentrations (SOD, CAT, GPx) in Serum, Brain, and Liver of CPF-intoxicated Rats. (A) SOD, (B) CAT, and (C) GPx concentrations. Data are expressed as mean $\pm$ SEM (n=6). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ indicate significant differences compared with the control group, while + $p < 0.05$ and ++ $p < 0.01$ indicate significant differences compared with the CPF group.

Effect of Asiatic Acid on Histopathological Parameters in CPF-Induced Toxicity

Histopathological evaluation of liver tissues showed that CPF increased mononuclear cell infiltration, sinusoidal dilatation, vascular congestion, vacuolation, and necrosis ($p<0.05$). AA alleviated these histopathological changes ($p<0.05$). Liver architecture in the AA70 and AA140 groups was largely

comparable to that of the control group, except for persistent sinusoidal dilatation in the AA140 group (Figure 4, Table 1).

In the cerebral cortex, CPF toxicity increased vacuolation, chromatolysis, gliosis, and necrosis ($p<0.05$). AA treatment mitigated these alterations ($p<0.05$), with the AA70 and AA140 groups showing histological profiles resembling the control group (Figure 5, Table 2).

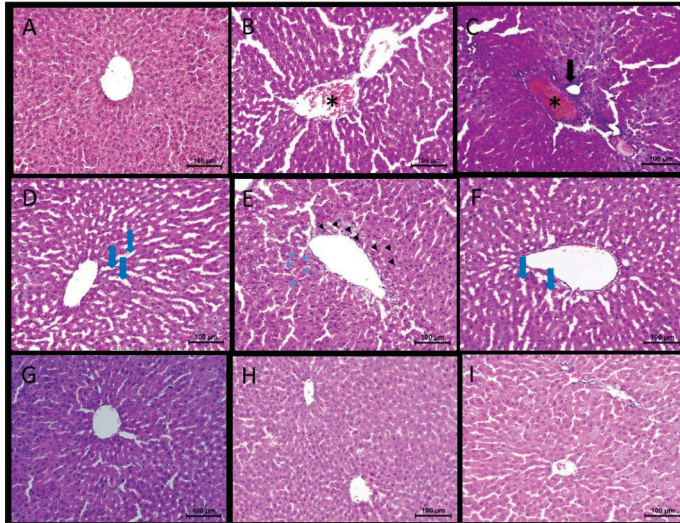


Figure 4. Histopathological Changes in Liver Tissues of CPF-intoxicated Rats Treated with AA. AA exhibits a marked restoration of normal architecture in liver tissues. Histological changes were observed using H&E staining ($\times 20$). “A” represented the control group. “B” to “F” represented the CPF group. “G” to “I” represented AA35, AA70, AA140 groups, respectively. *: Central vein congestion, Black arrow: Mononuclear cell infiltration, Blue arrow: Sinusoidal dilatation, Blue arrowhead: Vacuolization, Black arrowhead: Hepatocytes with pyknotic nuclei.

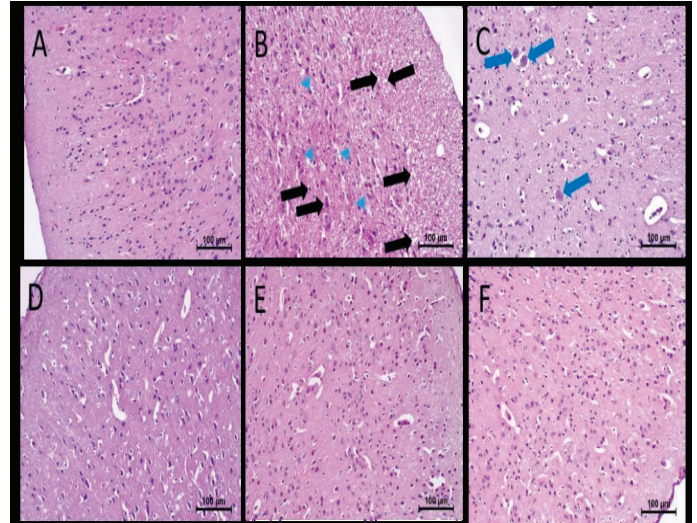


Figure 5. Histopathological Changes in the Cerebral Cortex of CPF-intoxicated Rats Treated with AA. AA exhibits a marked restoration of normal architecture in brain tissues. Histological changes were observed using H&E staining ($\times 20$). “A” represented the control group. “B” to “C” represented the CPF group. “D” to “F” represented AA35, AA70, AA140 groups, respectively. Black arrow: Vacuolization, Blue arrow: Chromatolysis, Blue arrowhead: Pyknotic nucleus.

Table 1. Histopathological Damage Scoring in Liver Tissues

Parameter Group	Mononuclear cell infiltration	Sinusoidal dilatation	Vascular congestion	Vacuolation	Necrosis
Control	0.33 $\pm$ 0.114	0.44 $\pm$ 0.121	0.61 $\pm$ 0.118	0.28 $\pm$ 0.109	0.56 $\pm$ 0.121
CPF	2.78 $\pm$ 0.101 ^a	2.89 $\pm$ 0.176 ^a	2.44 $\pm$ 0.121 ^a	2.33 $\pm$ 0.114 ^a	2.72 $\pm$ 0.109 ^a
AA35	1.44 $\pm$ 0.166 ^{a,b}	1.78 $\pm$ 0.152 ^{a,b}	1.28 $\pm$ 0.135 ^{a,b}	1.44 $\pm$ 0.145 ^{a,b}	1.56 $\pm$ 0.185 ^{a,b}
AA70	0.72 $\pm$ 0.158 ^b	0.67 $\pm$ 0.140 ^b	0.72 $\pm$ 0.177 ^b	0.56 $\pm$ 0.121 ^b	0.83 $\pm$ 0.167 ^b
AA140	0.56 $\pm$ 0.166 ^b	1.50 $\pm$ 0.167 ^{a,b}	0.89 $\pm$ 0.137 ^b	0.50 $\pm$ 0.146 ^b	1.00 $\pm$ 0.181 ^b

Note: Data are expressed as mean $\pm$ SEM (n=6/group). a: $p<0.05$ as compared to control group b: $p<0.05$ as compared to CPF group.

Table 2. Histopathological Damage Scoring in Cerebral Cortex

Parameter Group	Vacuolization	Chromatolysis	Gliosis	Necrosis
Control	0.61 $\pm$ 0.118	0.39 $\pm$ 0.118	0.22 $\pm$ 0.101	0.67 $\pm$ 0.114
CPF	2.83 $\pm$ 0.090 ^a	2.00 $\pm$ 0.114 ^a	2.50 $\pm$ 0.121 ^a	2.72 $\pm$ 0.109 ^a
AA35	1.72 $\pm$ 0.158 ^a	1.22 $\pm$ 0.152 ^{a,b}	1.44 $\pm$ 0.145 ^{a,b}	1.61 $\pm$ 0.143 ^{a,b}
AA70	0.94 $\pm$ 0.171 ^b	0.67 $\pm$ 0.140 ^b	0.78 $\pm$ 0.152 ^{a,b}	1.06 $\pm$ 0.171 ^{a,b}
AA140	1.33 $\pm$ 0.162 ^{a,b}	1.11 $\pm$ 0.159 ^{a,b}	0.94 $\pm$ 0.151 ^{a,b}	1.28 $\pm$ 0.158 ^{a,b}

Note: Data are expressed as mean $\pm$ SEM (n=6/group). a: $p<0.05$ as compared to control group b: $p<0.05$ as compared to CPF group.

Effect of Asiatic Acid on Bax Immunoexpression in CPF-Induced Toxicity

CPF exposure significantly increased Bax (+) hepatocytes ($p<0.001$). AA treatment reduced Bax immunoexpression ($p<0.01$ – 0.001), with the greatest suppression in the AA70 and AA140 groups (Figure 6 and 7). Similarly, CPF increased Bax (+) cells in the cerebral cortex ($p<0.001$), which was reduced in all AA treatment groups ($p<0.01$ – 0.001) (Figure 6 and 8).

Effect of Asiatic Acid on Body Weight and Temperature in CPF-Induced Toxicity

CPF toxicity decreased body weight and temperature, resulting in a negative percentage change ($p<0.05$). AA at 70 and 140 mg/kg ameliorated body temperature changes ($p<0.05$ – 0.01), whereas AA reduced body weight changes without reaching statistical significance (Figure 9).

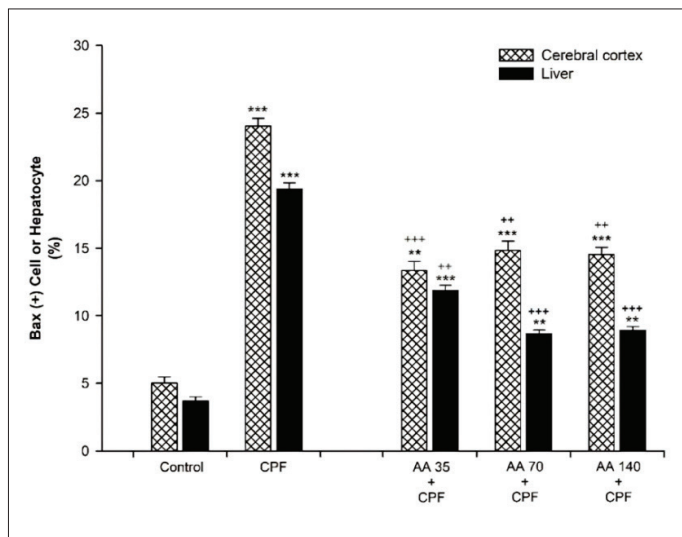


Figure 6. Effect of AA on the percentage of Bax-positive Cells in the Cerebral Cortex and Liver Tissues of CPF-intoxicated Rats Treated with AA. Data are expressed as mean $\pm$ SEM ($n=6$ /group). ** $p<0.01$ and *** $p<0.001$ significantly are different from the control group, while ++ $p<0.01$ and +++ $p<0.001$ are significantly different from CPF group.

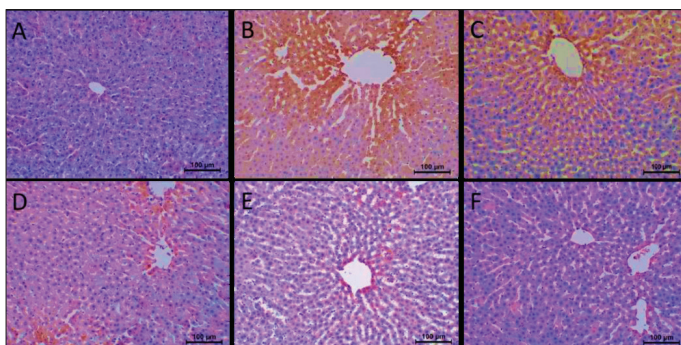


Figure 7. Bax Immunoexpression in Liver Tissues of CPF-intoxicated Rats Treated with AA (DAB, $\times 20$). “A” represented the control group. “B” to “C” represented CPF group. “D” to “F” represented AA35, AA70, AA140 groups, respectively.

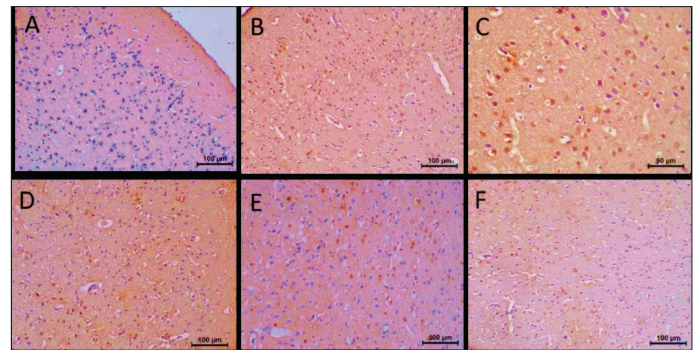


Figure 8. Bax Immunoexpression in Brain Tissues of CPF-intoxicated Rats Treated with AA (DAB Staining, $\times 20$, $\times 40$). “A” represented the control group. “B” represented the CPF group ($\times 20$). “C” represented CPF group ($\times 40$). “D” to “F” represented AA35, AA70, AA140 groups ($\times 20$), respectively.

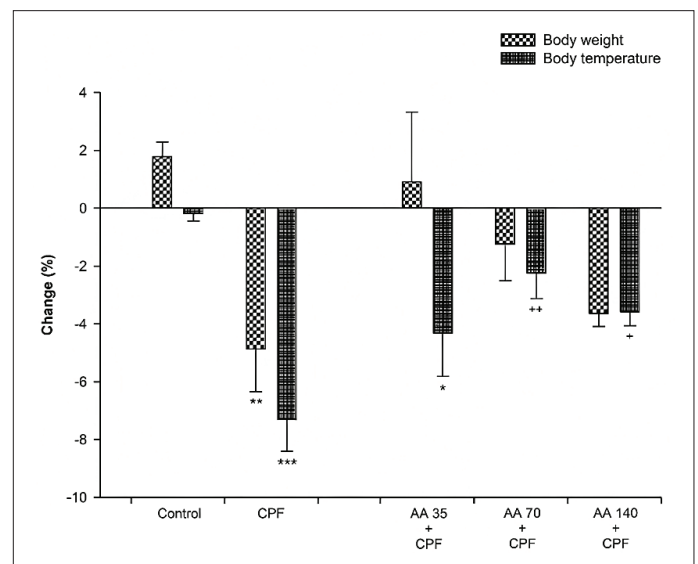


Figure 9. Effect of AA on the Percentage Change in Body Weight and Temperature of CPF-intoxicated Rats. Data are expressed as mean $\pm$ SEM of six rats. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ and *** $p<0.001$ significantly different from control group and + $p<0.05$ and ++ $p<0.01$ significantly different from CPF group.

Discussion

Organophosphorus (OP) insecticide exposure causes diverse toxic effects in multiple organs. Due to the widespread and harmful effects of CPF, one of the most commonly implicated OP insecticides in toxicity cases, there is a need for effective protective strategies against its toxicity. This study provides the first experimental evidence demonstrating the protective effects of AA against CPF-induced toxicity in adult rats, integrating biochemical, histological, and immunohistochemical analyses. The CPF dose used in this study (279 mg/kg; s.c.) represents the maximum tolerated dose in adult rats and has previously been reported to cause comprehensive inhibition of AChE activity (10,12,18). Our results confirm that acutely administered CPF induces increases in oxidative stress-related toxicity markers in the serum, brain, and liver. Furthermore, histopathological analyses also revealed extensive CPF-induced damage in hepatic

and brain tissues. Of particular importance, our study provides novel indications that AA may exert potent neuroprotective and hepatoprotective effects by enhancing antioxidant defense mechanisms and mitigating CPF-induced histological damage.

In the present study, the oxidant and antioxidant enzyme profiles of brain and liver tissues — the primary target organs of OP insecticides — as well as blood samples providing critical insights into the physiological and pathological status of these organs, were evaluated through biochemical analyses. Previous studies have shown that CPF induces excessive ROS production (3,19). The oxidation of cellular macromolecules caused by excess ROS can result in lipid peroxidation (LPO) and protein oxidation, leading to the inactivation of several proteins, including antioxidant enzymes (SOD, CAT, and GPx). Thus, CPF induces ROS accumulation, exacerbating oxidative stress-related damage in the liver, brain, and systemic tissues (19,20). In addition, excessive ROS accumulation is known to trigger mitochondrial apoptotic pathways by upregulating pro-apoptotic proteins such as Bax, ultimately leading to apoptotic cell death.

Findings from this research indicate that the level of MDA, an indicator of LPO, was significantly increased in the serum, liver, and brain tissues of rats in the CPF group, in agreement with the findings of Avci et al. (2018) (10). In addition, AOPP levels were elevated following CPF exposure, consistent with the study by Berköz et al. (2019), who suggested that CPF increases AOPP formation by enhancing ROS flux into the liver and brain, leading to functional impairment of ROS-targeted proteins (21). CPF exposure has also been reported to disrupt the balance between pro-oxidants and antioxidants, resulting in excessive ROS production that promotes lipid and protein oxidation, ultimately causing damage to cellular macromolecules and potential cell death (4). Notably, CPF intoxication significantly reduced antioxidant enzyme levels (SOD, CAT, and GPx) in the serum, brain, and liver tissues of rats. These findings are supported by Ibrahim and Khwanes (2018), who demonstrated that CPF-induced ROS overproduction leads to a marked reduction in antioxidant enzyme activity, suggesting impaired detoxification capacity in exposed tissues (22). These observations are further corroborated by Avci et al., (2018), who showed that CPF-induced ROS accumulation inhibits CAT, SOD, and GPx activities in serum, liver, and brain tissues, thereby disrupting oxidant/antioxidant balance; inhibition of CAT and GPx may promote hydrogen peroxide accumulation, which in turn contributes to SOD suppression and further oxidative damage (10).

Pentacyclic triterpenoids such as AA exhibit antioxidant and hydroxyl radical scavenging activities due to their ability to donate hydrogen in different toxicity models, as proposed by Ramachandran et al., (2008) (23). Previous studies demonstrated that AA increases antioxidant enzyme activities and reduces

oxidative stress in various toxicity models (24-26). Similar to the findings of the aforementioned studies, our results indicate that AA reduces CPF-induced protein oxidation and LPO in a dose-dependent manner by restoring antioxidant enzyme levels in the serum, liver, and brain tissues of rats. Thus, our study demonstrates and strengthens the suggestion that AA supports the antioxidant defense system, thereby reducing oxidative damage and preserving cellular integrity in CPF toxicity.

According to biochemical and histological studies, the liver and brain are the organs most likely to accumulate CPF (27,28). In the present study, microscopic analysis of the liver in the CPF group revealed significant histological modifications, including notable alterations in hepatic architecture and an increased rate of hepatocellular degeneration. These findings support previous research demonstrating that the lipophilic properties of CPF facilitate its passage through cell membranes, leading to liver injury (29). In the brain tissues, the CPF group exhibited significant histopathological alterations, aligning with both our biochemical data and previous findings that acute CPF intoxication damages rat brain tissue (12, 28). Additionally, Latuszynska et al., (2003) reported that CPF induces extensive histopathological changes in the cerebellum and cerebral cortex of rats (30). In addition to the biochemical data obtained in our study, the histopathological changes observed in the CPF group may be associated with oxidative stress, which induces severe hepatocyte and brain damage. This damage is likely exacerbated by a reduction in antioxidant defense mechanisms in both tissues, leading to excessive ROS production, which in turn results in cellular damage and apoptosis (28). Notably, AA treatment dose-dependently reduced histopathological damage scores in liver and brain tissues and promoted the restoration of histological structure. This observation is consistent with previous reports indicating that AA significantly ameliorates histopathological changes in various pathological conditions affecting the liver and brain (6-8).

The protective effect of AA against CPF-induced toxicity was further supported by immunohistochemical analysis of apoptosis-related markers, particularly Bax, a key pro-apoptotic protein. The number of Bax (+) cells significantly increased in the liver tissues of CPF-exposed rats, suggesting that Bax activation plays a key role in hepatocellular apoptosis. This finding corroborates previous studies reporting Bax involvement in CPF-induced hepatic cell death (10,28). Similarly, an increase in Bax (+) cells was observed in the brain tissues of the CPF group, likely due to the transcriptional upregulation of key apoptosis-related genes. In addition to the pro-apoptotic effects of excessive ROS in CPF-exposed tissues, CPF may contribute to the upregulation of apoptotic mediators in the brain (31). Importantly, AA treatment significantly and dose-dependently reduced the number of Bax (+) cells in the brain and liver tissues of CPF-exposed rats. This finding is in agreement with studies suggesting that the downregulation of pro-apoptotic proteins

may be attributed to the anti-apoptotic properties of triterpenoids such as AA, which exerts potent antioxidant effects (6,32). It is known that ROS generated by CPF exposure increases Bax protein expression (32). The observed reduction in Bax (+) cells in AA-treated groups may be attributed to AA's ability to suppress ROS formation by increasing the levels of antioxidant enzymes. These findings collectively suggest that AA may exert protective effects by preserving histological structure and inhibiting apoptosis in CPF-induced toxicity.

Body weight and temperature are critical indicators for assessing the toxic effects of substances on human health. In the present toxicity model, a significant reduction in body weight and temperature was observed in rats following a single dose of 279 mg/kg CPF, which aligns with previous studies reporting similar CPF-induced effects (10,12). Interestingly, no significant change in dietary intake was observed despite the weight loss, suggesting that the weight reduction caused by CPF may be attributed to increased lipid and protein catabolism, as previously documented (29,33). The decrease in body temperature, on the other hand, may result from CPF-induced AChE inhibition, which elevates acetylcholine levels and triggers hypothermia through enhanced heat loss mechanisms within central thermoregulatory pathways (34). Notably, AA administration in CPF-treated rats exhibited an ameliorative effect on body temperature but had a limited impact on body weight. Specifically, while AA at 70 and 140 mg/kg significantly mitigated CPF-induced hypothermia, the 35 mg/kg dose was insufficient to prevent the drop in body temperature. On the other hand, AA administration did not produce a statistically significant improvement in CPF-induced body weight loss, despite a slight trend toward recovery.

These findings indicate that CPF-induced metabolic and thermoregulatory disturbances may be partially alleviated by AA, possibly through its antioxidant and neuroprotective properties. The observed improvement in body temperature following AA administration may be attributed to its ability to reduce oxidative stress, which is known to modulate thermoregulatory pathways. Previous studies have demonstrated that oxidative stress can disrupt redox homeostasis in the brain, leading to impaired temperature regulation (34,35). By mitigating oxidative damage, AA might enhance redox stability and restore thermoregulatory control mechanisms, thereby preventing excessive CPF-induced hypothermia. However, the persistent weight loss suggests that CPF-related metabolic dysregulation might involve mechanisms beyond oxidative stress, such as disrupted energy homeostasis or cholinergic overactivation, which AA alone may not effectively counteract. Further studies are warranted to explore alternative therapeutic interventions targeting CPF-induced metabolic imbalances.

The findings of the present study suggest that the protective effects of AA against chlorpyrifos-induced toxicity are primarily mediated through the reinforcement of endogenous antioxidant

defense systems. By restoring the activities of key antioxidant enzymes, AA limits excessive reactive oxygen species generation and suppresses lipid and protein oxidation, thereby preserving tissue integrity in the liver and brain. The attenuation of oxidative stress may also inhibit the Bax-dependent mitochondrial pathway, as reflected by the reduced Bax expression observed in AA-treated groups. Although AA partially ameliorated CPF-induced hypothermia, its limited effect on body weight indicates that some metabolic disturbances may involve mechanisms beyond oxidative stress.

A limitation of the present study is the absence of an AA-alone treatment group. However, previous studies have demonstrated that AA, when administered alone at similar doses, does not significantly alter oxidative stress markers or apoptotic parameters in healthy animals (22,36). Therefore, the present study focused primarily on evaluating the protective effects of AA under CPF-induced toxic conditions.

Conclusions

This study demonstrates that AA protects against acute CPF-induced liver and brain injury. AA dose-dependently attenuated CPF-induced oxidative stress, histopathological alterations, and Bax-mediated apoptosis through reinforcement of endogenous antioxidant defenses. These findings suggest that asiatic acid is a promising neuroprotective and hepatoprotective agent against organophosphate toxicity. Further studies using chronic exposure models are needed to confirm its long-term protective efficacy.

Ethical Considerations: This study was approved by the Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Ethics Committee (2023-08/23.02.2023).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

Funding: This research was funded by Ondokuz Mayıs University Scientific Research Projects Unit, grant number PYO.TIP.1901.23.006

Consent of Patients: The participants were informed in detail, and informed consent was obtained.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and they are available from the corresponding author on reasonable request.

Author Contributions: Concept - ÖDS, HB, AB; Design - ÖDS, HB; Supervision - ÖDS, FG, HB, AB; Data Collection and/Or Processing - NÖ, FG, ÖDS; Providing Resources and Funding - AB, ÖDS, HB, RA, BH; Literature Search - ÖDS, AB; Analysis or Interpretation - NÖ, FG, ÖDS, HB, AB; Writing - ÖDS, HB, AB; Critical Review - NÖ, AB

References

- Richardson KJ, Schwinck JL, Robinson MV. Organophosphate poisoning. *Nurse Pract.* 2021;46(7):18–21. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000743328.87750.d7>
- Wolejko E, Łozowicka B, Jabłońska-Trypuc A, Pietruszyńska M, Wydro U. Chlorpyrifos Occurrence and Toxicological Risk Assessment: A Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 26;19(19):12209. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912209>.
- Pei H, Liu S, Zeng J, Liu J, Wu H, Chen W, He Z, Du R. Ros-mediated mitochondrial oxidative stress is involved in the ameliorating effect of ginsenoside GSLs on chlorpyrifos-induced hepatotoxicity in mice. *Aging (Albany NY).* 2022 Sep 22;15(3):675–688. <https://doi.org/10.18632/aging.204298>.

4. Saoudi M, Badraoui R, Rahmouni F, Jamoussi K, El Feki A. Antioxidant and Protective Effects of *Artemisia campestris* Essential Oil Against Chlorpyrifos-Induced Kidney and Liver Injuries in Rats. *Front Physiol.* 2021 Feb 24;12:618582. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.618582>.
5. Liu S, Zhu X, Pei H, Zhao Y, Zong Y, Chen W, He Z, Du R. Ginseng stem-and-leaf saponins mitigate chlorpyrifos-evoked intestinal toxicity in vivo and in vitro: oxidative stress, inflammatory response and apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15968. <https://doi.org/10.3390/ijms242115968>
6. Sun B, Wu L, Wu Y, Zhang C, Qin L, Hayashi M, Kudo M, Gao M, Liu T. Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review. *Front Pharmacol.* 2020 Sep 4;11:568032. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.568032>.
7. Nagoor Meeran MF, Goyal SN, Suchal K, Sharma C, Patil CR, Ojha SK. Pharmacological properties, molecular mechanisms, and pharmaceutical development of asiatic acid: a pentacyclic triterpenoid of therapeutic promise. *Front Pharmacol.* 2018;9:892. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00892>
8. Kamble SM, Patil CR. Asiatic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiac and hepato-renal toxicities with Nrf2 transcriptional factor activation in rats. *Cardiovasc Toxicol.* 2018;18:131–141. <https://doi.org/10.1007/s12012-017-9424-0>
9. Alruhaimi RS. Betulinic acid protects against cardiotoxicity of the organophosphorus pesticide chlorpyrifos by suppressing oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023;30:51180–51190. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-25917-6>
10. Avcı B, Bilge SS, Arslan G, Alici O, Darakçı O, Baratzada T, Ciftcioglu E, Yardan T, Bozkurt A. Protective effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on organophosphate poisoning. *Toxicol Ind Health.* 2018;34:69–82. <https://doi.org/10.1177/0748233717737646>
11. Kong D, Fu P, Zhang Q, Ma X, Jiang P. Protective effects of asiatic acid against pelvic inflammatory disease in rats. *Exp Ther Med.* 2019;17:4687–4692. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7498>
12. Bozkurt A, Yardan T, Ciftcioglu E, Baydin A, Hakligor A, Bitigic M, Bilge S. Time course of serum S100B protein and neuron-specific enolase levels of a single dose of chlorpyrifos in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107:893–898. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00593.x>
13. Jiang W, Li M, He F, Yao W, Bian Z, Wang X, Zhu L. Protective effects of asiatic acid against spinal cord injury-induced acute lung injury in rats. *Inflammation.* 2016;39:1853–1861. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0414-3>
14. Yi C, Song M, Sun L, Si L, Yu D, Li B, Lu P, Wang W, Wang X. Asiatic acid alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ROS-mediated mitochondria-dependent apoptosis pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:3267450. <https://doi.org/10.1155/2022/3267450>
15. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72:248–254. <https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999>
16. Galal AAA, Ramadan RA, Metwally MMM, El-Sheikh SMA. Protective effect of N-acetylcysteine on fenitrothion-induced toxicity: the antioxidant status and metabolizing enzymes expression in rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;171:502–510. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.004>
17. Abdel-Naim AB, Hassanein EHM, Binmahfouz LS, Bagher AM, Hareeri RH, Algandaby MM, Fadladdin YAJ, Aleya L, Abdel-Daim MM. Lycopene attenuates chlorpyrifos-induced hepatotoxicity in rats via activation of Nrf2/HO-1 axis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;262:115122. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115122>
18. Karanth S, Liu J, Mirajkar N, Pope C. Effects of acute chlorpyrifos exposure on in vivo acetylcholine accumulation in rat striatum. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;216:150–156. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.04.006>
19. Lin JW, Fu SC, Liu JM, Liu SH, Lee KI, Fang KM, Hsu RJ, Huang CF, Liu KM, Chang KC, Su CC, Chen YW. Chlorpyrifos induces neuronal cell death via both oxidative stress and Akt activation downstream-regulated CHOP-triggered apoptotic pathways. *Toxicol In Vitro.* 2023;86:105483. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2022.105483>
20. Ozturk Kurt B, Ozdemir S. Selenium heals the chlorpyrifos-induced oxidative damage and antioxidant enzyme levels in the rat tissues. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201:1772–1780. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03271-x>
21. Berkoz M, Ozkan-Yilmaz F, Ozluer-Hunt A, Gunduz SG, Yildirim M, Yalin S. Influence of sublethal chlorpyrifos exposure on oxidative stress and acetylcholinesterase activity in common carp (*Cyprinus carpio*). *Fresenius Environ Bull.* 2019;28:4642–4649.
22. Ibrahim KA, Khwanas SA. The protective role of propolis against chlorpyrifos-induced oxidative stress and DNA damage in the liver of male albino rats. *Egypt J Agric Res.* 2018;96:85–94. <https://doi.org/10.21608/ejar.2018.129700>
23. Ramachandran S, Prasad NR. Effect of ursolic acid, a triterpenoid antioxidant, on ultraviolet-B radiation-induced cytotoxicity, lipid peroxidation and DNA damage in human lymphocytes. *Chem Biol Interact.* 2008;176:99–107. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.08.010>
24. Suryavanshi J, Prakash C, Sharma D. Asiatic acid attenuates aluminium chloride-induced behavioral changes, neuronal loss and astrocyte activation in rats. *Metab Brain Dis.* 2022;37:1773–1785. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00998-3>
25. Firdaus Z, Kumar D, Singh SK, Singh TD. *Centella asiatica* alleviates AICls-induced cognitive impairment, oxidative stress, and neurodegeneration by modulating cholinergic activity and oxidative burden in rat brain. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200:5115–5126. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-03083-5>
26. Lv H, Qi Z, Wang S, Feng H, Deng X, Ci X. Asiatic acid exhibits anti-inflammatory and antioxidant activities against lipopolysaccharide and d-galactosamine-induced fulminant hepatic failure. *Front Immunol.* 2017;8:785. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00785>
27. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, Feng Y. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16:26087–26124. <https://doi.org/10.3390/ijms161125942>
28. Aboulthana WM, Ibrahim NE, Hassan AK, Bassaly WK, Abdel-Gawad H, Taha HA, Ahmed KA. The hepato- and neuroprotective effect of gold *Casuarina equisetifolia* bark nano-extract against chlorpyrifos-induced toxicity in rats. *J Genet Eng Biotechnol.* 2023;21:158. <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00595-6>
29. Tanvir EM, Afroz R, Chowdhury MAZ, Khalil MI, Hossain MS, Rahman MA, Rashid MH, Gan SH. Honey has a protective effect against chlorpyrifos-induced toxicity on lipid peroxidation, diagnostic markers and hepatic histoarchitecture. *Eur J Integr Med.* 2015;7:525–533. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2015.04.004>
30. Latuszynska J, Luty S, Raszewski G, Przebirowska D, Tokarska-Rodak M. Neurotoxic effect of dermally applied chlorpyrifos and cypermethrin: reversibility of changes. *Ann Agric Environ Med.* 2003;10:197–201.
31. Chen R, Cui Y, Zhang X, Zhang Y, Chen M, Zhou T, Lan X, Dong W, Pan C. Chlorpyrifos induction of testicular-cell apoptosis through generation of reactive oxygen species and phosphorylation of AMPK. *J Agric Food Chem.* 2018;66:12455–12470. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b03407>
32. Chao PC, Yin MC, Mong MC. Anti-apoptotic and anti-glycative effects of asiatic acid in the brain of D-galactose-treated mice. *Food Funct.* 2015;6:542–548. <https://doi.org/10.1039/c4fo00862f>
33. Mansour SA, Mossa ATH. Oxidative damage, biochemical and histopathological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. *Pestic Biochem Physiol.* 2010;96:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2009.08.008>
34. Gordon CJ, Grantham TA. Effect of central and peripheral cholinergic antagonists on chlorpyrifos-induced changes in body temperature in the rat. *Toxicology.* 1999;142:15–28. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(99\)00121-3](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(99)00121-3)
35. Calabrese V, Cornelius C, Mancuso C, Lentile R, Stella AM, Butterfield DA. Redox homeostasis and cellular stress response in aging and neurodegeneration. *Methods Mol Biol.* 2010;610:285–308. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-029-8_17
36. Du J, Yu D, Li J, Si L, Zhu D, Li B, Gao Y, Sun L, Wang X, Wang X. Asiatic acid protects against pressure overload-induced heart failure in mice by inhibiting mitochondria-dependent apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2023 Nov 1;208:545–554. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.09.015>

Comparison of Hippocampus Doses in Hypofractionated Gamma Knife and Linac-Based Radiosurgical Treatment Plans for Patients with Intracranial Metastatic Tumors

Intrakraniyal Metastatik Tümörlü Hastalarda Hipofraksiyone Gamma Knife ve Lineer Hızlandırıcı Tabanlı Radyocerrahi Tedavi Planlarında Hipokampus Dozlarının Karşılaştırılması

Özlem Dağlı¹, Esil Kara², Hanifi Eren Canbolat³

¹Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery Gamma Knife Unit, Ankara, Türkiye

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Gamma Knife Ünitesi, Ankara, Türkiye

²Losante Hospital, Department of Radiation Oncology, Ankara, Türkiye

²Losante Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Ankara, Türkiye

³Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

ÖZ

Introduction: The aim of this study is to retrospectively compare Gamma Knife radiosurgery and LINAC-based fractionated stereotactic radiosurgery treatment plans in patients with metastatic brain tumors, with a particular focus on the radiation dose delivered to the hippocampus.

Material and Methods: Twenty-four patients treated at Gazi University, Faculty of Medicine Gamma Knife Unit were included. GK plans were generated with 27 Gy in 3 fractions to the 50% isodose. Corresponding LINAC plans were created in Eclipse to match the GK target dosing. Evaluation of target and hippocampal dosimetry was performed using dose-volume histogram (DVH) analysis. Initial plans did not include sparing the hippocampus.

Results: GK plans generally resulted in lower hippocampal doses, especially when targets were fewer and distant from the hippocampus. LINAC plans tended to show higher values; however, re-optimization with the hippocampus as an organ-at-risk effectively reduced doses. Four GK and five LINAC plans exceeded a hippocampal V3 of 3 Gy, while V20 was zero for both systems. The mean Dmax was 141.88 ± 37 cGy for GK and 164.26 ± 33.3 cGy for LINAC, indicating a significant difference (p = 0.002).

Conclusion: Although hippocampal dose thresholds related to neurocognition remain uncertain, GK may offer an advantage for lesions near the hippocampus, whereas optimized LINAC planning can also maintain acceptable hippocampal doses.

Keywords: Hippocampus dose, gamma knife radiosurgery, linear accelerators, hypofractionation

Giriş: Bu çalışmanın amacı, metastatik beyin tümörlü hastalarda Gama Knife radyocerrahisi ve LINAC tabanlı fraksiyonlu stereotaktik radyocerrahisi tedavi planlarını, özellikle hipokampusu verilen radyasyon dozuna odaklanarak, retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metotlar: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gama Knife Ünitesinde tedavi gören 24 hasta çalışmaya dahil edildi. GK planları, %50 izodoza 3 fraksiyonda 27 Gy dozunda oluşturuldu. GK hedef dozlamasına uyacak şekilde Eclipse’te karşılık gelen LINAC planları oluşturuldu. Hedef ve hipokampal dozimetri değerlendirildi, doz-hacim histogramı (DVH) analizine dayanarak gerçekleştirildi. İlk planlar hipokampusu korumayı içermiyordu.

Bulgular: GK planları genellikle daha düşük hipokampal dozlarla sonuçlandı, özellikle hedefler daha az sayıda ve hipokampustan uzakta olduğunda. LINAC planları daha yüksek değerler gösterme eğilimindeydi; ancak hipokampusün risk altındaki bir organ olarak ele alınarak yapılan yeniden optimizasyon, dozları etkili bir şekilde azalttı. Dört GK ve beş LINAC planı, 3 Gy’lik bir hipokampal V3 değerini aşarken, her iki sistem için de V20 sıfırdı. Ortalama Dmax, GK için 141.88 ± 37 cGy ve LINAC için 164.26 ± 33.3 cGy olup, anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (p = 0.002).

Sonuç: Nörokognisyonla ilgili hipokampal doz eşikleri belirsizliğini korusa da, GK hipokampüse yakın lezyonlar için bir avantaj sunabilirken, optimize edilmiş LINAC planlaması da kabul edilebilir hipokampal dozları koruyabilir.

Anahtar Sözcükler: Hipokampus dozu, gama knife radyocerrahisi, lineer hızlandırıcılar, hipofraksiyasyon

Cite this article as: Dağlı Ö, Kara E, Canbolat HE. Comparison of Hippocampus Doses in Hypofractionated Gamma Knife and Linac-Based Radiosurgical Treatment Plans for Patients with Intracranial Metastatic Tumors. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):57-64. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1946736>

Introduction

In the adult population, brain metastases are the most prevalent intracranial tumors, affecting roughly one-fifth to two-fifths of patients with systemic malignancies during the course of their disease (1). As advances in modern oncology have extended survival through the widespread integration of targeted therapies, immunotherapy, and personalized systemic treatments, the incidence, visibility, and clinical importance of intracranial metastatic disease have continued to grow (2). With patients living longer and facing an elevated risk of neurologic morbidity, the therapeutic focus in neuro-oncology has shifted toward balancing effective local tumor control with the preservation of cognitive and neurological function. Consequently, minimizing treatment-related neurotoxicity while maintaining optimal intracranial disease control has become a critical goal in contemporary practice (3).

Owing to its capacity to administer ablative radiation with high conformality and rapid dose fall-off, stereotactic radiosurgery (SRS) plays a central role in the management of brain metastases (4). Among currently available SRS technologies, Gamma Knife (GK) and linear accelerator (LINAC)-based systems represent the two most widely used platforms worldwide. Although both modalities achieve stereotactic precision, they differ substantially in their underlying physics, beam collimation and geometry, dose-delivery mechanisms, and treatment planning algorithms (5). These technical differences can lead to variations in dose fall-off, conformity, and the distribution of low-dose spillage, which may be particularly relevant when treating lesions situated near functionally sensitive neural structures.

Among the critical organs at risk, the hippocampus is particularly important because of its essential role in memory processing, learning, and spatial orientation. Importantly, the hippocampus is recognized as one of the most radiosensitive regions of the brain. A substantial body of experimental and clinical research has demonstrated that even relatively low doses of radiation can result in structural and functional hippocampal injury, contributing to measurable neurocognitive decline—most prominently deficits in memory and executive functions (6).

Preservation of hippocampal integrity has therefore become a major consideration in cranial radiotherapy, especially for patients with good prognostic factors and expected long-term survival. The increasing recognition of neurocognitive outcomes as a key endpoint in oncologic care underscores the need for treatment strategies that maximize hippocampal sparing when clinically feasible.

Fractionated stereotactic radiosurgery (FRx-SRS) has gained prominence as an alternative to single-fraction SRS, particularly for large lesions, tumors located near critical structures, or cases in which normal tissue tolerance is a concern. Fractionation offers radiobiological advantages, such as greater repair of

sublethal injury in healthy tissue, potentially reducing the risk of radiation-induced toxicity while preserving local tumor control (7). Despite the expanding clinical use of FRx-SRS, there is a notable paucity of comparative data evaluating how GK and LINAC-based systems differ in their dosimetric impact on the hippocampus during fractionated treatment.

Given the increasing emphasis on neurocognitive preservation and the growing population of patients eligible for SRS-based approaches, understanding the hippocampal dose characteristics of different radiosurgical platforms is of significant clinical importance. Therefore, the present study aims to retrospectively compare GK and LINAC-based FRx-SRS treatment plans in patients with metastatic brain tumors, with a particular focus on hippocampal dose parameters. By analyzing dose-volume histograms (DVHs) and hippocampal protection indices, this study seeks to identify key dosimetric differences between the two systems. These findings may help inform platform selection and treatment planning strategies that optimize hippocampal sparing without compromising efficacy in local tumor control.

Material and Methods

Patient Selection

This retrospective analysis comprised patients with metastatic brain tumors treated with stereotactic radiosurgery at the Gazi University, Faculty of Medicine, Gamma Knife Unit between January 2020 and December 2024. Patient characteristics are summarized in Table 1. Eligibility criteria included age ≥ 18 years, histopathological confirmation of an extracranial primary malignancy, and the availability of high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT)-based treatment planning data. Patients who had previously undergone whole-brain radiotherapy, had lesions involving the hippocampal region, or had poor image quality were excluded from the study. The study was approved by the Gazi University, Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee on November 25, 2025, at its 18th meeting, with/protocol number 1968. As informed consent was not obtained, a statement should be included indicating that the ethics committee granted a waiver of informed consent. Also, written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report, including all relevant clinical data and accompanying images.

Treatment Planning

The treatment plans of 24 patients with metastatic brain tumors included in the study were retrospectively evaluated at the Gazi University, Faculty of Medicine Gamma Knife Unit. Treatment plans were prepared using the Eclipse planning module with a LINAC-based SRS system, based on Magnetic Resonance (MR) and Computed Tomography (CT) images of the same patients, to cover the same volume.

Table 1. Patient demographics

Patient No	Gender Male 0, Female 1	Age	Target Volume (cc)	Diagnosis	Localization	Prescription Dose (Gy)
1	0	73	2.25	Lung Cancer	Left temporal	27
2	0	66	3.68	Lung Cancer	Left temporal	27
3	0	55	5.1	Lung Cancer	Left temporal	27
4	0	74	6.7	Lung Cancer	Left occipital	27
5	1	67	8.7	Breast Cancer	Left temporooccipital	27
6	0	66	11.03	Lung Cancer	Left temporal	27
7	0	55	13.6	Lung Cancer	Right temporoparietal	27
8	0	58	16.9	Lung Cancer	Right temporoparietal	27
9	0	65	1.24	Lung Cancer	Right temporoparietal	27
10	1	68	1.02	Breast Cancer	Left temporoparietal	27
11	1	38	4.02	Breast Cancer	Left frontal	27
12	1	47	0.79	Breast Cancer	Left temporoparietal	27
13	1	58	0.41	Breast Cancer	Right temporal	27
14	0	61	0.5	Lung Cancer	Left cerebellar	27
15	0	66	0.9	Lung Cancer	Right temporoparietal	27
16	1	74	1.6	Breast Cancer	Left cerebellar	27
17	1	75	0.9	Breast Cancer	Left occipital	27
18	1	71	1.6	Breast Cancer	Left occipital	27
19	0	69	8.7	Lung Cancer	Left cerebellar	27
20	0	59	9.3	Lung Cancer	Left cerebellar	27
21	0	58	11.3	Lung Cancer	Left temporal	27
22	1	67	9.4	Breast Cancer	Right temporal	27
23	1	69	7.8	Breast Cancer	Right temporal	27
24	1	66	9.9	Breast Cancer	Right temporoparietal	27
25	1	68	11.2	Breast Cancer	Left temporal	27

In Gamma Knife planning, a total dose of 27 Gy in 3 fractions was prescribed for each lesion. Planning was optimized to cover the entire target volume with a 50% isodose. During target volume determination, contrast-enhanced T1-weighted MR images and planning CT images were fused to define the GTV (Gross Tumor Volume). The planning target volume (PTV) was created by adding an isotropic margin of 1–2 mm to the GTV, depending on immobilization accuracy and system sensitivity.

LINAC-based SRS plans were created to be compatible with GK plans. In this process, the Eclipse Treatment Planning System (version 16.1) was used to obtain an equivalent tumor dose distribution for the same target volumes, and optimization was performed using a high-definition multileaf collimator (HD-MLC). For dose calculation, both Gamma Knife and LINAC treatment plans were normalized to ensure that at least 95% of the target volume received the prescribed dose. As shown in Figure 1.

Initially, no hippocampal protection strategy was applied during the planning process; thus, the natural dose exposure of the hippocampus could be observed in both systems. After optimization was completed, the target volume and hippocampal doses for each plan were analyzed in detail using dose-volume histograms (DVHs). Thus, the effect of GK and LINAC-based planning on hippocampal dose and target coverage rates was evaluated comparatively

Hippocampus Contouring and Dose Assessment

Hippocampal boundaries were determined by a single Radiation Oncologist using T1-weighted MR ratios according to the

RTOG 0933 atlas. The PTV definition was created by adding a 1–2 mm isotropic margin to the GTV to minimize geometric uncertainties associated with the immobilization and image matching methods used. Although a GTV-based planning approach is preferred in many Gamma Knife applications, small safety margins can be used, especially in hypofractionated applications, while accounting for intrafraction motion and setup uncertainties. Stereotactic mask systems were used for immobilization in patients, and position verification was performed with image guidance before treatment. For each hippocampus, D_{max} (the highest radiation dose reached at any point in the hippocampus volume), D_{mean} (the mean radiation dose to the whole hippocampal volume), V_{3Gy} (the proportion of the hippocampal volume receiving 3 Gy), and V_{20Gy} (the percentage of the hippocampus volume exposed to a dose of 20 Gray) were determined. The dose-volume constraints for the hippocampus and hippocampal protection region for SRS are shown in Table 2. Comparison of D_{max} values in the hippocampus for Gamma Knife- and Linac-based

Table 2. Hippocampus and Hippocampal Protection Zone dose-volume constraints for SRS (15)

Hippocampus	D _{max} < 600 cGy
	V _{3Gy} < %20
Hippocampal Protection Zone	D _{max} < 2520 cGy
	V _{20Gy} < %20
	D _{max} < 1200 cGy
	D _{ort} < 3000 cGy

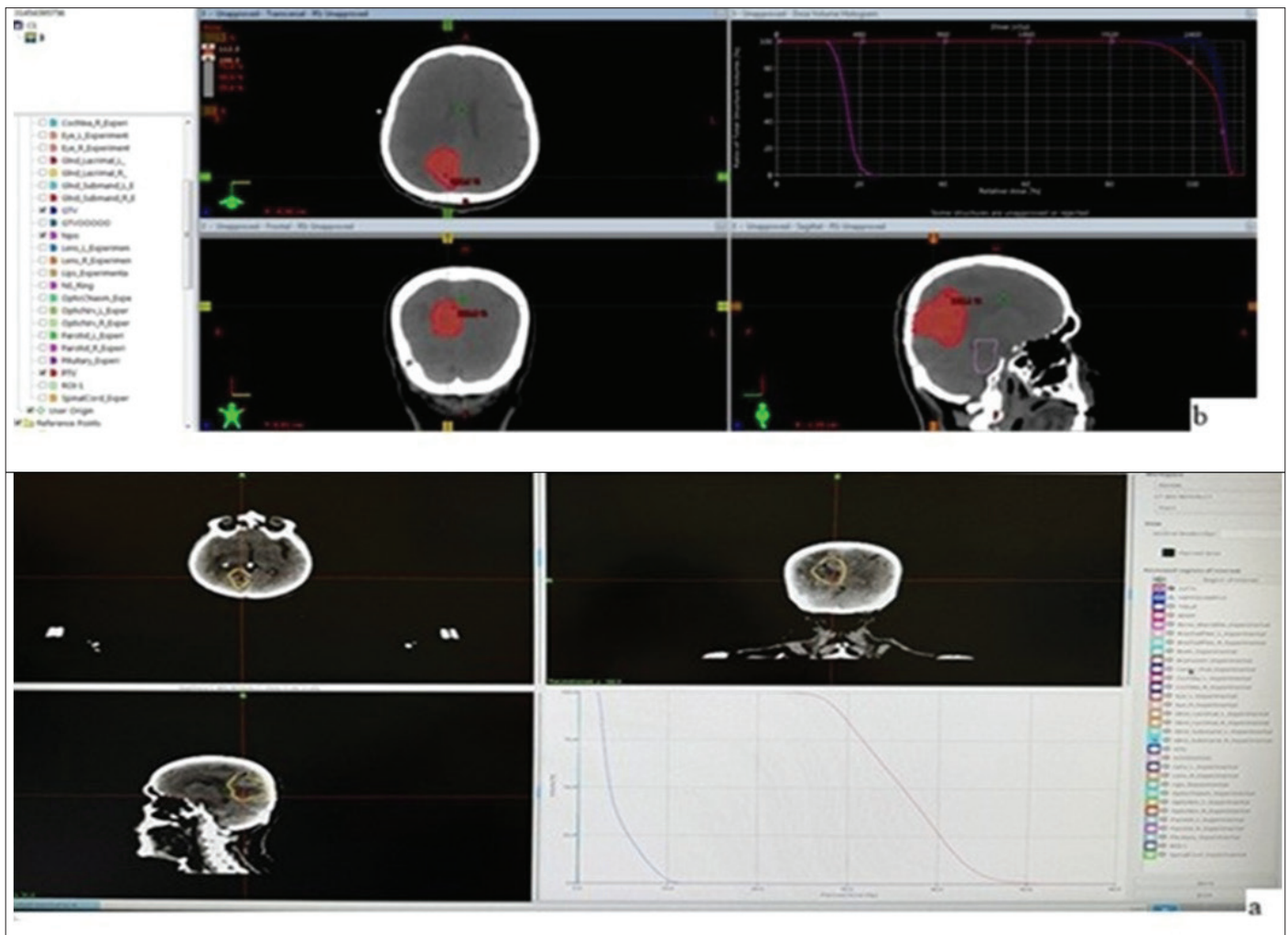


Figure 1. Gamma Knife (a) and Linac-Based (b) Radiosurgical Treatment Plans Dose- Volume Histograms

SRS is shown in Figure 2. These parameters were examined using data obtained from the dose-volume histogram (DVH). The Paddick Conformity Index (PCI), Gradient Index (PGI), and Homogeneity Index (HI) were also calculated to evaluate target coverage and dose falloff characteristics. A comparison of hippocampal doses in the planning of hypofractionated

Gamma Knife and LINAC-based radiosurgery for patients with intracranial metastatic tumors is provided in Table 3.

Paddick's conformity index

In stereotactic radiosurgery (SRS), achieving a highly conformal dose distribution is essential to reduce radiation exposure to surrounding normal tissues. To quantitatively assess the degree to which the high-dose region matches the target volume in both size and shape, Paddick introduced the Paddick Conformity Index (PCI) in 2000. This index assesses the relationship between the target volume (TV) and the prescription isodose volume (PIV) covering the target, thereby quantifying target coverage.

The PCI is formulated as (Eq. 1):

$$PCI = \frac{TV_{PIV}^2}{TV \times PIV} \quad (1)$$

where TV_{PIV} represents the portion of the target volume covered by the prescription isodose volume. In an ideal plan, the CI equals 1 (8,9)

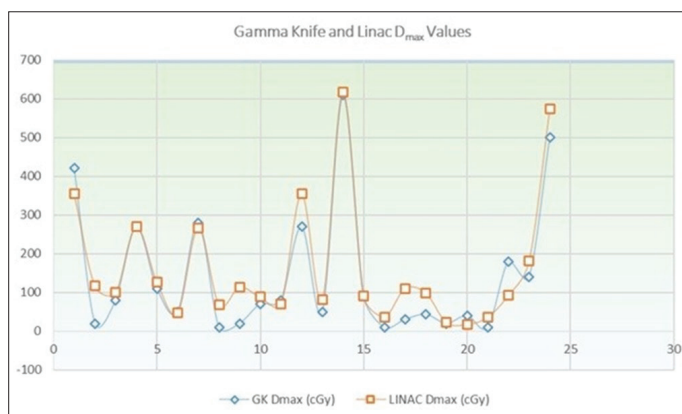


Figure 2. Comparison of D_{max} values in the hippocampus for Gamma Knife and Linac-based SRS

Table 3. Comparison of hippocampal doses in hypofractionated Gamma Knife and LINAC-based radiosurgery planning for patients with intracranial metastatic tumors

Patient No	Gamma Knife			Linac		
	D _{max} (cGy)	V _{3Gy}	V _{20Gy}	D _{max} (cGy)	V _{3Gy}	V _{20Gy}
1	422	35.3 %	0	355.2	33%	0
2	20	0	0	117.5	0	0
3	80	0	0	99.9	0	0
4	270	0	0	269.8	0	0
5	110	0	0	127.5	0	0
6	50	0	0	47.9	0	0
7	280	0	0	267.1	0	0
8	10	0	0	69.1	0	0
9	20	0	0	114.4	0	0
10	70	0	0	88.3	0	0
11	80	0	0	70.4	0	0
12	270	0	0	354.8	6.80%	0
13	50	0	0	80.9	0	0
14	610	27.2%	0	617.3	53.90%	0
15	90	0	0	90.7	0	0
16	10	0	0	36.9	0	0
17	30	0	0	110.4	0	0
18	43	24%	0	99.2	82%	0
19	20	0	0	23	0	0
20	40	0	0	18.2	0	0
21	10	0	0	36.3	0	0
22	180	0	0	93.6	0	0
23	140	0	0	181	0	0
24	500	65%	0	573	98%	0

Paddick's gradient index

While the conformity index is a valuable parameter for assessing how well a treatment plan conforms the dose to the target volume, dose fall-off outside the target is equally critical in stereotactic radiosurgery (SRS). The dose delivered to surrounding tissues is a key determinant of treatment-associated complications. In particular, the low-dose bath surrounding the planning target volume (PTV) is known to contribute significantly to normal tissue toxicity. Accordingly, assessing the steepness of the dose gradient outside the target volume is essential, especially in SRS plans characterized by very high dose gradients (10, 11).

The PGI is defined as (Eq. 2):

$$PGI = \frac{V_{50\%}}{V_{100\%}} \quad (2)$$

Paddick's Gradient Index (PGI) represents the ratio of the 50% isodose volume (V50%) to the prescription isodose volume (V100%).

Homogeneity Index (HI):

The Homogeneity Index (HI) characterizes dose homogeneity within the target, where values near unity reflect a more uniform dose distribution, whereas increasing deviation from 1 indicates greater dose heterogeneity(11).

The HI is defined as (Eq. 3):

$$HI = \frac{D_{max}}{D_P} \quad (3)$$

In this expression, Dmax refers to the peak dose within the target, whereas Dp denotes the prescription dose. An HI value approaching 1 is indicative of enhanced dose uniformity throughout the target volume(10).

Statistical Analysis

Dosimetry parameters were compared between GK and LINAC-based plans using matched statistical tests. All statistical analyses in our study were performed using the IBM SPSS Statistics software package (IBM Corporation, 1989, 2025). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 31.0.0.0 (117), was used.

For statistical analysis, planning parameters were defined as descriptive statistics for dosimetric data (Dmax, PCI, PGI, and HI) and BOT (treatment time, in minutes) as Continuous variables were presented as mean ± standard deviation or median (minimum–maximum), as appropriate. Prior to comparisons within dependent groups, data distribution was assessed using numerical (Shapiro–Wilk test) and visual (histograms) methods. For normally distributed data, paired-sample t-tests were applied, whereas the Wilcoxon signed-rank test was used for non-normally distributed data. Statistical significance was defined as p < 0.05.

Comparative analysis of treatment plans demonstrated statistically significant differences between Gamma Knife and LINAC-based SRS for Dmax, PCI, and HI values (p<0.05). No statistically significant difference in PGI values was observed between the two modalities (p>0.05). Evaluation of treatment duration in terms of beam-on time (BOT) revealed a statistically significant difference (p<0.05). These results are presented in Tables 4 and 5.

Table 4. Hippocampal dose-volume constraints for Gamma Knife and LINAC treatment techniques. D_{max}, V3, V20

Planning Parameters	Gamma Knife	LINAC	p
D _{max} (cGy)	141.88 ± 34.1	164.26 ± 33.3	<0.05
V3	0	0	0
V20	0	0	0

Table 5. Planning parameters for Gamma Knife and LINAC treatment techniques. During treatment planning, the source dose rate was calculated to be roughly 2.66 Gy/min. Dmax, PCI – Paddick Conformity Index (Eq. 1); PGI – Paddick Gradient Index (Eq. 2); HI – Homogeneity Index (Eq. 3); BOT – Beam-on Time (minute).

Planning Parameters	GammaKnife	LINAC	p
PCI	0.89 ± 0.04	0.80±0.73	< 0.05
PGI	2.85 ± 0.21	5.32 ± 1.48	>0.05
HI	1.94 ± 0.16	1.17±0.28	< 0.05
BOT	14.24 ± 8.29	3.90±0.28	< 0.05

Main Points

- Gamma Knife (GK) plans generally provide lower hippocampal doses, particularly when the number of metastases is limited and the lesions are located farther from the hippocampus.
- LINAC-based FSRS plans tend to deliver higher hippocampal doses, but optimized planning and defining the hippocampus as an OAR can effectively reduce dose exposure.
- Dose–volume histogram (DVH) analysis revealed comparable hippocampal sparing between GK and LINAC systems, with low V20 values. A statistically significant difference was observed between the treatment plans in terms of hippocampal Dmax values ($p = 0.002$).
- Further research is needed to clarify hippocampal tolerance and neurocognitive dose–response relationships, as both platforms can achieve clinically acceptable doses with appropriate planning strategies.

Results

Patient and Lesion Characteristics

The study cohort comprised 24 patients (12 females and 12 males; median age, 64 years; range, 38–75 years) with 24 solitary brain metastases. The most frequent primary tumor origins were lung (40%), breast (27%), and melanoma (13%). The median gross tumor volume (GTV) was 10.6 cm³ (range, 0.82–55.6 cm³). All patients underwent fractionated stereotactic radiosurgery (FRx-SRS) delivered in three fractions, with a median prescription dose of 27 Gy.

Hippocampus Dose Comparison

Dose–volume histogram (DVH) analysis showed that hippocampal doses were generally lower in GK plans than in LINAC-based SRS plans. Examining V3 (volume receiving 3 Gy within the hippocampus), there were 4 patients in the GK plans who received a dose exceeding 3 Gy to the hippocampus. In LINAC, 5 patients received a dose above 3 Gy to the hippocampus. Examining the V20 (volume receiving 20 Gy within the hippocampus) value, the volume receiving 20 Gy in the hippocampus is zero in both GK plans and the LINAC-based SRS. Similarly, the mean Dmax(cGy) values were 141.88 ± 37 Gy for GK and 164.26 ± 33.3 cGy for LINAC. Statistically, there is no significant difference in the Dmax value for the hippocampus between GK and Linac-based SRS planning ($p = 0.002$). Hippocampal dose–volume constraints for both Gamma Knife and LINAC treatment techniques are presented in Table 4.

Target Coverage and Conformity

Both Gamma Knife (GK) and LINAC-based radiosurgery treatment plans met institutional standards for acceptable target coverage. The mean Paddick conformity index (PCI) was 0.89 ± 0.04 for the GK plans and 0.80 ± 0.73 for the LINAC plans, with no statistically significant difference ($p = 0.019$). The gradient

index (PGI), which reflects the dose falloff outside the target, was significantly lower in GK plans (2.85 ± 0.21) compared to LINAC plans (5.32 ± 1.48), with a statistically significant difference ($p = 0.011$). These findings suggest that steeper dose gradients are achieved with the Gamma Knife. The homogeneity index (HI) was 1.94 ± 0.16 for Gamma Knife plans and 1.17 ± 0.28 for LINAC-based plans, with no statistically significant difference between the two techniques ($p = 0.010$). Comparison of mean beam-on time (BOT) showed a significantly shorter treatment duration for LINAC-based SRS (3.90 ± 0.28 min) than for Gamma Knife (14.24 ± 8.29 min), with a statistically significant difference ($p = 0.020$). It should be noted, however, that Gamma Knife treatment time is influenced by source activity, which decreases over time due to cobalt decay, potentially affecting treatment duration. Planning parameters for Gamma Knife- and LINAC-based SRS are summarized in Table 5.

Discussion

This study provides a comparative dosimetric analysis of hypofractionated stereotactic radiosurgery (FRx-SRS) delivered with Gamma Knife (GK) and LINAC-based systems for the treatment of brain metastases, with a particular focus on hippocampal dose exposure. The findings demonstrate that both platforms achieve comparable target coverage and conformity; however, GK offers a steeper dose gradient and consistently lower doses to the hippocampus. These results highlight important considerations for neurocognitive preservation during cranial radiotherapy.

Comparison With Previous Studies

The results of the present analysis are in agreement with earlier reports, which emphasize the superior dose-gradient characteristics of the Gamma Knife. Koide et al. (12) demonstrated that GK plans result in lower dose spillage to surrounding brain tissue while maintaining conformity comparable to LINAC-based plans in the treatment of multiple metastases. Similarly, Kondziolka et al. (13) attributed GK's enhanced dose fall-off to the use of multiple isocentric cobalt-60 beams and its inherently spherical beam geometry.

The present study extends these findings to the hypofractionated SRS setting, showing that even with multiple fractions, hippocampal dose metrics—Dmax, Dmean, and low-dose volumes—remains significantly lower with GK. This is particularly relevant to hippocampal avoidance strategies and efforts to mitigate neurocognitive decline. According to the RTOG 0933 protocol, maintaining hippocampal doses below Dmax (<16 Gy) and Dmean (<9 Gy) can reduce neurocognitive impairment during cranial radiotherapy (14). While SRS generally delivers hippocampal doses well below these thresholds, minimizing unnecessary exposure remains especially important in patients with a good prognosis, a long expected survival, or a potential need for future radiotherapy.

Clinical Implications

The ability of GK to achieve sharper dose gradients may translate into improved sparing of critical structures located near metastases, including the hippocampus, optic apparatus, and brainstem. This advantage is particularly relevant for patients enrolled in cognitive-preservation trials or for those with lesions adjacent to memory-related structures. On the other hand, LINAC platforms offer practical benefits such as shorter treatment times, workflow flexibility, and the integration of VMAT and IGRT techniques, making them advantageous in high-volume clinical environments. Thus, treatment modality selection should balance dosimetric precision, clinical workflow efficiency, and patient-specific factors.

Limitations

The present study is subject to certain limitations, most notably its retrospective nature and limited sample size, both of which may reduce the generalizability of the results. Only dosimetric parameters were evaluated, without correlation to post-treatment neurocognitive outcomes. Additionally, the analysis was based on simulated treatment plans, which may not fully reflect clinical implementation or patient-specific setup uncertainties. Future prospective studies incorporating neurocognitive testing and extended follow-up are required to better validate the clinical significance of hippocampal dose differences.

Conclusion

Both Gamma Knife and LINAC-based hypofractionated stereotactic radiosurgery (FRx-SRS) platforms provide highly conformal treatment for metastatic brain lesions and are associated with achieving clinically acceptable target coverage and plan quality. However, this study demonstrates that Gamma Knife offers a notable advantage in terms of hippocampal sparing and dose drop-off characteristics. The inherently steep dose gradients achievable with GK result in lower hippocampal Dmax, Dmean, and low-dose volumes, which may contribute to improved preservation of neurocognitive function—an increasingly important consideration as survival clinical outcomes in patients with metastatic disease are steadily improving.

LINAC systems, on the other hand, provide important logistical benefits, including shorter beam-on times, greater flexibility in treatment planning, and the ability to incorporate VMAT and IGRT workflows. These advantages make LINAC-based FRx-SRS a practical and efficient option in high-volume clinical settings. Therefore, the optimal modality should be selected based on the patient's anatomy, the closeness of lesions to critical structures, technological availability, and institutional workflow considerations.

As the role of hippocampal preservation becomes increasingly prominent in modern neuro-oncology, the clinical significance of

even small differences in hippocampal dose may become more pronounced. Future prospective studies incorporating systematic neurocognitive assessment, long-term follow-up, and patient-reported outcomes are essential to better characterize the impact of hippocampal dose exposure on quality of life. Strengthening the evidence in this area will help refine treatment selection and support personalized stereotactic radiosurgery strategies for patients with brain metastases.

Ethical Considerations: This study was approved by the Gazi University Clinical Research Ethics Committee (1968/25.11.2025).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

Funding: None

Consent of Patients: The participants were informed in detail, and informed consent was obtained.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and they are available from the corresponding author on reasonable request.

Author Contributions: Concept - O.D, E.K.; Design - O.D; Supervision - O.D, E.K., H.E.C.; Data Collection and/Or Processing - O.D, E.K., H.E.C.; Literature Search - O.D, E.K.; Analysis or Interpretation - O.D, E.K., H.E.C.; Writing - O.D, E.K; Critical Review - O.D, E.K., H.E.C.

References

- Mitchell D, Kwon H, Kubica P, Huff W, O'regan R, Dey M. Brain metastases: An update on the multi-disciplinary approach of clinical management. *Neurochirurgie*. 2022;68(1):69-85 <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2021.04.001>
- Pan K, Concannon K, Li J, Zhang J, Heymach JV, Le X. Emerging therapeutics and evolving assessment criteria for intracranial metastases in patients with oncogene-driven non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Oct;20(10):716-732. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00808-4>
- Palmer JD, Perlow HK, Lehrer EJ, Wardak Z, Soliman H. Novel radiotherapeutic strategies in the management of brain metastases: Challenging the dogma. *Neuro-oncology*. 2024;26(Supplement_1):S46-S55 <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad260>
- Lehrer EJ, Kowalchuk RO, Ruiz-Garcia H, Merrell KW, Brown PD, Palmer JD, Burri SH, Sheehan JP, Quinones-Hinojosa A and Trifiletti DM. Preoperative stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases and gliomas. *Front. Surg*. 2022;9:972727. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.972727>
- Dharnipragada R, Dusenbery K, Watanabe Y, Ferreira C, Chen CC. Comparison of Gamma Knife (GK) and Linear Accelerator (LINAC) radiosurgery of brain metastasis resection cavity: a systematic review and proportional meta-analysis. *Clin Exp Metastasis*. 2024 Feb;41(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s10585-023-10240-8>. Epub 2023 Nov 9. PMID: 37943360.
- Ma TM, Grimm J, McIntyre R, Anderson-Keightley H, Kleinberg LR, Hales RK, Moore J, Vannorsdall T, Redmond KJ. A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation. *Radiother Oncol*. 2017 Nov;125(2):234-240. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.035>
- Pikis S, Mantziaris G, Sheehan K, Sheehan D, Sheehan JP. Hypo-Fractionated Stereotactic Radiosurgery for the Management of Brain Metastases. *Cancers (Basel)*. 2025 Sep 16;17(18):3026. <https://doi.org/10.3390/cancers17183026>
- Paddick I, Lippitz B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *J Neurosurg*. 2006 Dec;105 Suppl:194-201. <https://doi.org/10.3171/sup.2006.105.7.194>
- Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, Pollock B. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 15;46(5):1143-8. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00513-1.
- Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother*. 2011 Oct;15(6-7):555-9. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2011.04.003>

11. Seuntjens J, Lartigau E, Cora S, Ding G, El Naqa I, Goetsch S, Nuytens J, Roberge D. ICRU Report 91: prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *J ICRU* 2017;14(2):1-160.
12. Koide Y, Aoyama T, Tanaka H, Shindo Y, Nagai N, Kitagawa T, Shimizu H, Hashimoto S, Tachibana H, Kodaira T. Changing trends in gamma knife surgery to linear accelerator brain stereotactic radiotherapy in Japan: a survey based on the nationwide claims database. *Jpn J Radiol* 2024;42, 415-423. <https://doi.org/10.1007/s11604-023-01511-1>
13. Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for epilepsy and functional disorders. *Neurosurg Clin N Am*. 2013 Oct;24(4):623-32. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2013.06.001>.
14. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 15;83(4):e487-93. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.021>.

Determination of the Effect of *Androctonus crassicauda* (Oliver, 1807) Crude Venom on Bcl-2 and Bax Genes Expression Levels in Colon Cancer Cell Line (HT-29) Using qPCR Method

Androctonus crassicauda (Oliver, 1807) Ham Zehirinin Kolon Kanseri Hücre Hattı (HT-29) Üzerindeki Bcl-2 ve Bax Genleri Ekspresyon Düzeylerine Etkisinin qPCR Yöntemi ile Belirlenmesi

Name Perktas Bağcı^{1*}, Nazife Yiğit Kayhan², İlkyay Çorak Öcal³

¹Kırıkkale University, Institute of Science, Department of Biology, Kırıkkale, Türkiye

¹Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Kırıkkale University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Biology, Kırıkkale, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

³Çankırı Karatekin University, Faculty of Science, Department of Biology, Çankırı, Türkiye

³Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Çankırı, Türkiye

ABSTRACT

ÖZ

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies worldwide and remains a leading cause of cancer-related mortality, particularly when diagnosed at advanced stages. The search for novel anticancer agents derived from natural products has attracted increasing attention, with scorpion venoms representing a promising source of biologically active compounds.

Material and Methods: This study investigated the in vitro cytotoxic effects of crude venom obtained from *Androctonus crassicauda* (Oliver, 1807) on human colorectal cancer cells. Human colorectal adenocarcinoma cells (HT-29) were used as the experimental model, whereas human embryonic kidney cells (HEK-293) served as the non-cancerous control.

Results: Cell viability was assessed using the MTT assay, and the half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values were determined to be 40.54 mg/mL for HT-29 cells and 57.30 mg/mL for HEK-293 cells. The expression levels of apoptosis-related genes were further analyzed by quantitative real-time PCR (qPCR). The analysis of gene expression levels using the qRT-PCR method showed that Bax gene expression decreased by approximately 0.25-fold in HT-29 cells compared with control group, whereas it increased approximately fivefold in HEK-293 cells. Similarly, Bcl-2 expression decreased to approximately 0.5-fold in HT-29 cells while increasing approximately 2.5-fold in HEK-293 cells.

Conclusion: The lower IC₅₀ value observed in HT-29 cells indicates that *Androctonus crassicauda* crude venom exerts greater cytotoxic activity against colorectal cancer cells than against non-cancerous cells. Although the observed changes in apoptosis-related gene expression suggest that the venom modulates cellular death pathways, further studies are required to elucidate the underlying molecular mechanisms and to identify the bioactive venom components responsible for these effects. Overall, these findings support the potential of *A. crassicauda* venom as a promising natural source of bioactive molecules for the development of novel anticancer therapeutics.

Keywords: *Androctonus crassicauda*, scorpion venom, colorectal cancer, cytotoxicity, apoptosis, HT-29, HEK-293, qPCR

Giriş: Kolorektal kanser, dünya çapında en sık görülen malignitelerden biridir ve özellikle ileri evrelerde teşhis edildiğinde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Doğal ürünlerden elde edilen yeni anti-kanser ajanların aranması giderek artan bir ilgi görmektedir ve akrep zehirleri, biyolojik olarak aktif bileşikler için umut vadeden bir kaynak olarak öne çıkmaktadır.

Materyal ve Metodlar: Bu çalışma, *Androctonus crassicauda* (Oliver, 1807)'den elde edilen ham zehirin insan kolorektal kanser hücreleri üzerindeki in vitro sitotoksik etkilerini araştırmıştır. Deneyisel model olarak insan kolorektal adenokarsinom hücreleri (HT-29) kullanılırken, kontrol olarak non-kanseröz insan embriyonik böbrek hücreleri (HEK-293) kullanılmıştır.

Bulgular: Hücre canlılığı MTT testi kullanılarak değerlendirilmiş ve yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) değerleri HT-29 hücreleri için 40,54 mg/mL ve HEK-293 hücreleri için 57,30 mg/mL olarak belirlenmiştir. Apoptoz-ilişkili genlerin ekspresyon düzeyleri, kantitatif gerçek zamanlı PCR (qPCR) ile daha ayrıntılı olarak analiz edilmiştir. qRT-PCR yöntemi kullanılarak yapılan gen ekspresyon düzeyleri analizi, Bax gen ekspresyonunun HT-29 hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 0,25 kat azaldığını, HEK-293 hücrelerinde ise yaklaşık beş kat arttığını göstermiştir. Benzer şekilde, Bcl-2 ekspresyonu HT-29 hücrelerinde yaklaşık 0,5 kat azalırken, HEK-293 hücrelerinde yaklaşık 2,5 kat artmıştır.

Sonuç: HT-29 hücrelerinde gözlemlenen daha düşük IC₅₀ değeri, *Androctonus crassicauda* ham zehirinin, kanserli olmayan hücrelere kıyasla kolorektal kanser hücrelerine karşı daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiğini göstermektedir. Apoptoza bağlı gen ekspresyonundaki gözlemlenen değişiklikler, zehirin hücre ölüm yollarını modüle ettiğini düşündürse de, alta yatan moleküler mekanizmaları aydınlatmak ve bu etkilerden sorumlu biyoaktif zehir bileşenlerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Genel olarak, bu bulgular, *A. crassicauda* zehirinin yeni anti-kanser terapötiklerin geliştirilmesi için umut vadeden doğal bir biyoaktif molekül kaynağı olarak potansiyelini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: *Androctonus crassicauda*, akrep zehiri, kolorektal kanser, sitotoksikite, apoptoz, HT-29, HEK-293, qPCR

Cite this article as: Perktas Bağcı N, Yiğit Kayhan N, Çorak Öcal İ. Determination of the Effect of *Androctonus crassicauda* (Oliver, 1807) Crude Venom on Bcl-2 and Bax Genes Expression Levels in Colon Cancer Cell Line (HT-29) Using qPCR Method. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):65-71. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1908432>

*Yazışma Adresi/ Correspondence Address: Name Perktas Bağcı, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: nameperktas@gmail.com; N.P.B.: 0000-0002-9461-9861; N.Y.K.: 0000-0002-8731-3362; İ.Ç.Ö.: 0000-0003-1479-2697

Geliş Tarihi/Received: 16.03.2026, Kabul Tarihi/Accepted: 03.08.2026, Çevrimiçi Yayın Tarihi/ Available Online Date: 27.08.2026

Introduction

Cancer remains one of the leading global health challenges and is characterized by the uncontrolled proliferation of abnormal cells that invade surrounding tissues and metastasize to distant organs, resulting in high morbidity and mortality. Despite substantial advances in cancer therapy, the development of novel therapeutic strategies capable of overcoming drug resistance and improving treatment efficacy remains a major research priority (1).

Among the natural products investigated for anticancer applications, scorpion venom has emerged as a promising source of bioactive molecules. All scorpion species produce venom, a highly complex and heterogeneous secretion synthesized in specialized venom glands located within the metasoma. Scorpion venom contains a diverse array of biologically active compounds, including peptides, proteins, enzymes, and other low-molecular-weight molecules with a wide range of pharmacological activities (2). In particular, venom-derived peptides and proteins have attracted considerable attention because of their selective cytotoxicity toward cancer cells and their diverse mechanisms of action. These bioactive molecules have been reported to exert anticancer effects through apoptosis induction, inhibition of angiogenesis, immune modulation, oxidative stress regulation, DNA damage, and cell cycle arrest (3). Recent studies have further demonstrated the diagnostic and therapeutic potential of scorpion venom peptides against several malignancies, including glioma, breast, prostate, and colorectal cancers. Consequently, well-characterized venom-derived peptides are increasingly recognized as promising candidates for the development of selective anticancer agents that may enhance therapeutic efficacy while minimizing adverse effects (4). Among these, chlorotoxin (CTX) and neoplatin-1/2 have shown remarkable anticancer activity by targeting specific signaling pathways, suppressing tumor cell migration and metastasis, and promoting apoptosis (1).

Several studies have evaluated the cytotoxic activity of venoms obtained from scorpion species belonging to the family Buthidae, which includes some of the world's most medically significant scorpions. These venoms have been tested against a variety of normal and cancer cell lines, including MRC-5 (normal human lung fibroblasts), MIA PaCa-2 (pancreatic carcinoma), HeLa (cervical adenocarcinoma), MCF-7 (breast adenocarcinoma), and A375 (human melanoma) cells. Although certain venoms exhibited limited or no cytotoxic effects in some cell lines, they induced pronounced, dose-dependent cytotoxicity in others, suggesting that specific venom components may display selective activity against particular cancer types (5). These findings highlight the potential of scorpion venoms as valuable resources for the discovery of novel anticancer compounds and underscore their growing importance in cancer biology research (6).

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent malignancies worldwide and remains a major cause of cancer-

related mortality. According to GLOBOCAN 2023 statistics, CRC ranks among the three most frequently diagnosed cancers and is one of the leading causes of cancer deaths globally (7). Although surgery, radiotherapy, and chemotherapy constitute the cornerstone of current treatment strategies, therapeutic resistance, tumor recurrence, and treatment-associated toxicity continue to compromise clinical outcomes and patients' quality of life (7). Therefore, the identification of novel anticancer compounds from natural sources has become an important area of investigation. In this context, a recent study demonstrated that venom obtained from *Scorpio fuscus* significantly reduced the viability of human colorectal cancer cells in a dose-dependent manner while also suppressing cell migration and colony formation, highlighting its potential as a promising therapeutic candidate for colorectal cancer treatment (8).

Growing evidence indicates that animal venoms and venom-derived biomolecules represent an important reservoir of novel therapeutic agents for cancer diagnosis and treatment (9). Continued investigation of these naturally occurring compounds may facilitate the development of innovative, selective, and more effective anticancer therapies. Therefore, the present study aimed to investigate the cytotoxic activity of crude venom obtained from *Androctonus crassicauda* (Oliver, 1807) against human colorectal cancer cells and to evaluate its potential as a source of novel anticancer compounds.

Material and Methods

Venom Extraction

Crude venom was obtained from *Androctonus crassicauda* (Oliver, 1807) one of the most medically important scorpion species, using a mild electrical stimulation (12 V) method. Immediately after collection, the venom was transferred to sterile microcentrifuge tubes and stored under appropriate conditions until use.

Cell Culture

Human colorectal adenocarcinoma cells (HT-29) and human embryonic kidney cells (HEK-293) were used in this study. HEK-293 cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) supplemented with 2 mM L-glutamine, 10% fetal bovine serum (FBS), and 100 U/mL penicillin–streptomycin. HT-29 cells were cultured in DMEM supplemented with 2 mM L-glutamine, 10% FBS, 100 U/mL penicillin–streptomycin, and 1% Eagle's non-essential amino acids (NEAA). Both cell lines were maintained at 37°C in a humidified incubator containing 5% CO₂.

Cell Count

Cell viability and concentration were determined using the trypan blue exclusion method. Briefly, 10 µL of the cell suspension was mixed with an equal volume of 0.4% trypan

blue solution. The mixture was loaded onto a hemocytometer (Thoma chamber), and viable cells were counted under a light microscope. Cell numbers were calculated by considering the dilution factor, and the final cell concentration was adjusted for subsequent experiments.

Determination of the Protein Content of Crude Scorpion Venom

Crude venom was dissolved in double-distilled water and centrifuged at 15,000 rpm for 15 min at 4°C. The supernatant containing soluble venom proteins and peptides was carefully collected for protein quantification. Protein concentration was determined using the bovine serum albumin (BSA) standard curve method. A BSA stock solution (10 mg/mL) was serially diluted to prepare standards at 0.156, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0, and 10.0 mg/mL. Absorbance values were measured using a spectrophotometer, and a standard calibration curve was generated from the absorbance values of the BSA standards. Protein concentrations were calculated from the linear regression equation.

MTT Test

Cell viability was evaluated using the MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay. HT-29 and HEK-293 cells were seeded into 96-well plates at a density of 1×10^4 cells per well and incubated for 24 h at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂. The cells were then treated with various concentrations (0.310 mg/mL, 0.775 mg/mL, 0.775 mg/mL, and 1.550 mg/mL) of *A. crassicauda* crude venom and incubated for an additional 24 h. Subsequently, 10 µL of MTT solution was added to each well and incubated for 4 h. The resulting formazan crystals were dissolved in 100 µL dimethyl sulfoxide (DMSO), and absorbance was measured at 570 nm using a microplate reader (BioTek Instruments, USA). Cell viability was expressed as a percentage relative to untreated control cells, and the half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values were calculated.

Quantitative Real-Time PCR (qRT-PCR)

Total RNA was extracted from treated and untreated cells using a standard RNA isolation protocol according to the manufacturer's instructions. RNA concentration and purity were determined spectrophotometrically before complementary DNA (cDNA) synthesis. cDNA was synthesized from the

isolated total RNA using the NucleoGene cDNA Synthesis Kit according to the manufacturer's instructions. Briefly, the reaction mixture containing total RNA, 5× reaction buffer, reverse transcriptase enzyme mix, and nuclease-free water was prepared according to the kit protocol. Reverse transcription was carried out in a thermal cycler (Eppendorf-Mastercycler) under the recommended reaction conditions to generate first-strand cDNA. The synthesized cDNA was subsequently stored at –20°C until use in quantitative real-time PCR (qRT-PCR) analyses. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was performed using a SYBR Green detection system to evaluate gene expression levels. The expression levels of the apoptosis-related genes Bax and Bcl-2 were analyzed. GAPDH (housekeeping gene) was used as the endogenous reference gene for normalization. The primer sequences used for quantitative real-time PCR (qRT-PCR) analysis are presented in Table 1. Relative gene expression levels were calculated using the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method, with GAPDH serving as the endogenous reference gene. Gene expression levels were normalized to the control group, which was assigned a value of 1.

Statistical Analysis

All experiments were performed in triplicate ($n = 3$) and the results are presented as the mean $\pm$ standard deviation (SD). Statistical analyses were performed using GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Differences among groups were analyzed using two-way analysis of variance (two-way ANOVA). A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The Effect of *A. crassicauda* (Oliver 1807) Crude Venom on Cell Viability

The effects of *A. crassicauda* (Oliver 1807) crude venom at concentrations of 0.31 mg/mL, 0.775 mg/mL, and 1.55 mg/mL on HT-29 colon cancer and HEK-293 human embryonic kidney epithelial cell lines were evaluated. A significant decrease in cell viability was observed after 24 hours of treatment with crude venom. The MTT cytotoxicity assay revealed that the highest concentration of cell death occurred at the highest venom concentration of 1.55 mg/mL. The experiment was conducted with three repetitions.

Table 1. Primer sequences used for qRT-PCR analysis.

Gene	Primer	Sequence (5'→3')	Amplicon (bp)	Annealing (°C)
GAPDH	Forward	GAAATCCCATCACCATTCCAGG	138	60
GAPDH	Reverse	GAGCCCCAGCCTTCTCCATG	138	60
Bax	Forward	GATGCGTCCACCAAGAAGC	152	60
Bax	Reverse	AAGTCCAATGTCCAGCCCAT	152	60
Bcl-2	Forward	TGTGGATGACTGAGTACCTGAACC	147	60
Bcl-2	Reverse	CAGCCAGGAGAAATCAAACAGAG	147	60

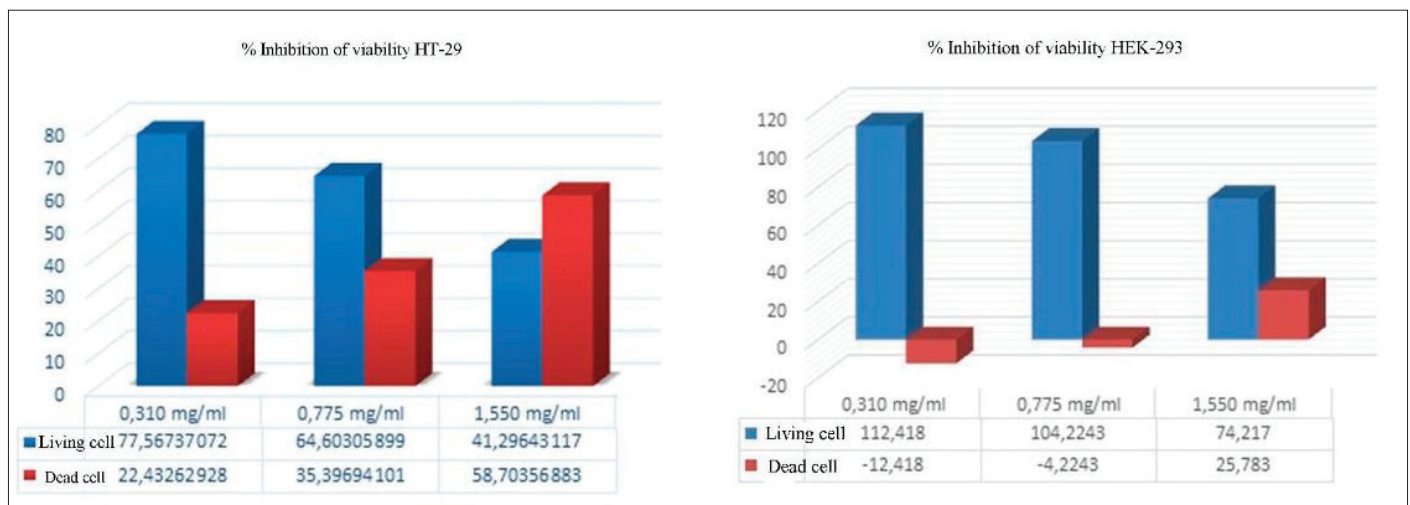


Figure 1. The effect of *A. crassicauda* crude venom on the viability of HT-29 colon cancer and HEK-293 human embryonic kidney epithelial cells

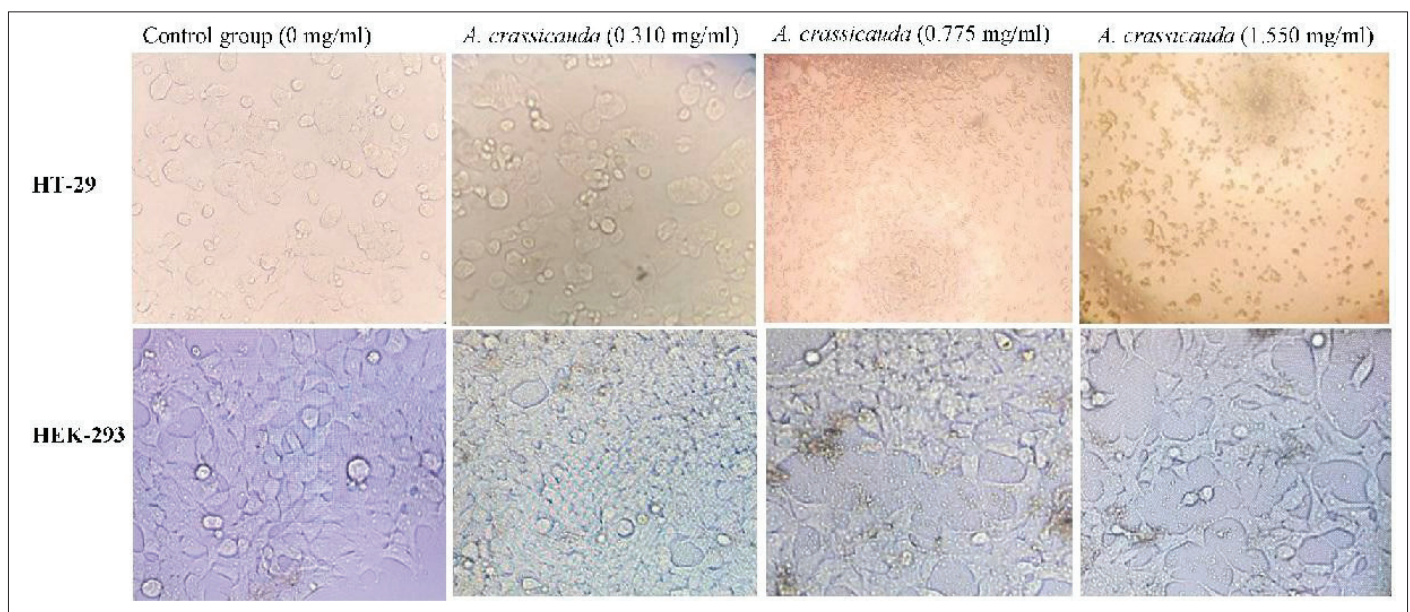


Figure 2. Inverted microscope images of cell lines treated with different concentrations of *A. crassicauda* scorpion crude venom for 24 hours.

MTT Test Results

The MTT test was used to determine the cytotoxic effect of *A. crassicauda* crude venom on HT-29 colon cancer and HEK-293 human embryonic kidney epithelial cell lines. The absorbance values obtained from the ELISA plate reader have been calculated. Crude venom samples were applied at different concentrations (0.310 mg/ml, 0.775 mg/ml, 0.775 mg/ml, and 1.550 mg/ml). Cell viability in the HT-29 colon cancer cell line was found to be 77.5%, 64.6%, and 41.29%, respectively (Figure 1). Similarly, in the HEK-293 human embryonic kidney epithelial cell line, cell viability was found to be 112.41%, 104.22%, and 74.21% respectively. According to these results, the crude venom of *A. crassicauda* is more cytotoxic against HT-29 colon cancer cells than against HEK-293 human embryonic kidney epithelial cells.

Statistical Analysis of the MTT Assay

The MTT assay results were statistically analyzed using two-way analysis of variance (two-way ANOVA) in GraphPad Prism. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Comparisons among treatment groups demonstrated significant differences in cell viability following exposure to *Androctonus crassicauda* crude venom. In particular, treatment with 0.775 mg/mL crude venom for 24 h significantly reduced the viability of HT-29 cells compared with HEK-293 cells ($p < 0.05$). The statistical analysis was performed at a 95% confidence level, and the results are presented in Figure 2.

The MTT assay results were statistically analyzed using two-way analysis of variance (two-way ANOVA) in GraphPad Prism, with statistical significance set at $p < 0.05$. Comparisons among treatment groups demonstrated significant differences in

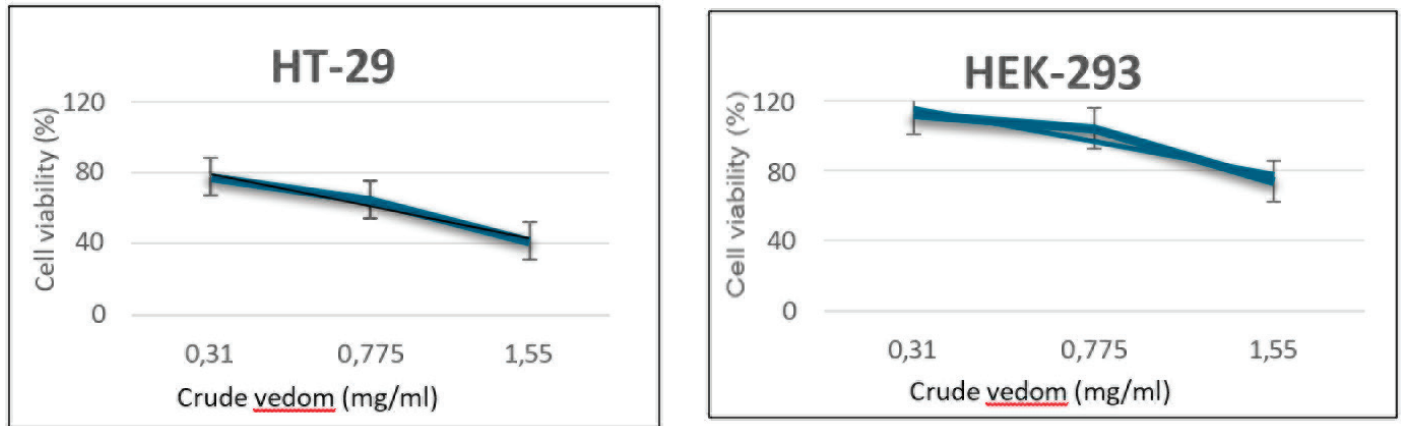


Figure 3. Effect of *Androctonus crassicauda* crude venom on the viability of HT-29 and HEK-293 cells after 24 h of treatment. Cell viability was determined using the MTT assay. Data are presented as mean $\pm$ SD.

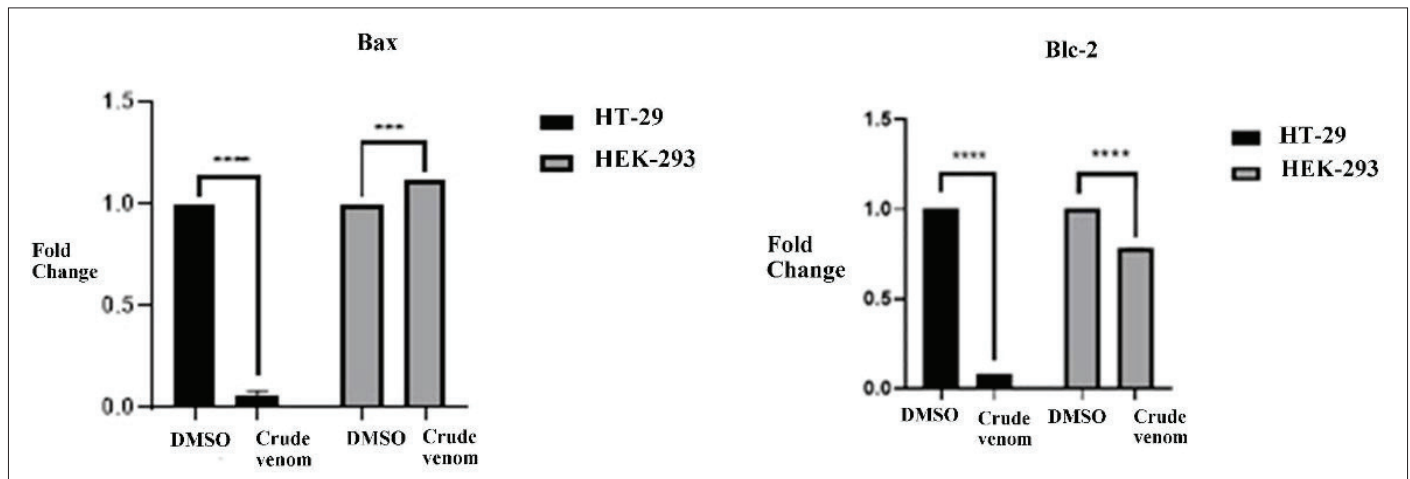


Figure 4. Evaluation of Bax and Bcl-2 gene expression by RT-qPCR in HT-29 (IC₅₀: 40.54 mg/ml) and HEK-293 (IC₅₀: 57.3 mg/ml) cell lines treated with crude venom from *A. crassicauda* scorpion (1.55 mg/ml).

cell viability following exposure to *Androctonus crassicauda* crude venom. In particular, treatment with 0.775 mg/mL crude venom for 24 h significantly reduced the viability of HT-29 cells compared with HEK-293 cells ($p < 0.05$). Statistical analyses were performed at a 95% confidence level. The effects of crude venom on the viability of HT-29 and HEK-293 cells are shown in Figure 3.

RT-qPCR Analysis of Apoptosis-Related Gene Expression

Following treatment of normal and cancer cell lines with crude *A. crassicauda* venom, changes in apoptosis-related gene expression were evaluated using RT-qPCR in order to investigate the apoptotic pathways induced by the venom. Based on the MTT assay results, the appropriate venom concentration was selected, and the expression levels of Bax and Bcl-2 genes were analyzed to determine which apoptotic pathways were activated. Gene expression levels were normalized to the GAPDH reference gene and calculated relative to the untreated control group.

Relative quantification was performed using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. The results showed that Bax expression decreased by approximately 0.25-fold in the HT-29 cell line compared with the control group, whereas it increased by approximately 5-fold in the HEK-293 cell line. Similarly, Bcl-2 gene expression decreased by approximately 0.5-fold in the HT-29 cell line relative to the control, while a 2.5-fold increase was observed in the HEK-293 cell line.

Overall, treatment with the venom resulted in reduced mRNA levels of both Bcl-2 and Bax genes in cancer cells, whereas an increase in the mRNA expression of both genes was observed in venom-treated normal cells (Figure 4).

Discussion

Cancer remains one of the leading causes of mortality worldwide despite considerable advances in diagnosis and treatment. The emergence of drug resistance and the adverse effects associated with conventional therapies have stimulated the search for novel

anticancer compounds from natural sources. Among these, scorpion venoms have attracted increasing attention because they contain a diverse repertoire of biologically active peptides and proteins capable of modulating multiple cellular pathways involved in tumor progression.

In the present study, the *in vitro* cytotoxic activity of crude venom obtained from *Androctonus crassicauda*, one of the most medically important scorpion species distributed in southeastern Türkiye, was evaluated against HT-29 human colorectal adenocarcinoma cells and HEK-293 human embryonic kidney cells. The results demonstrated a concentration-dependent reduction in cell viability, with HT-29 cells exhibiting greater sensitivity to the venom than HEK-293 cells. The lower IC₅₀ value obtained for HT-29 cells (40.54 mg/mL) compared with HEK-293 cells (57.30 mg/mL) suggests that the crude venom displays greater cytotoxic activity toward colorectal cancer cells than toward non-cancerous cells.

The anticancer potential of scorpion venoms has been documented in numerous studies. Venoms from species belonging to the family Buthidae contain peptides capable of interacting with ion channels and intracellular signaling pathways involved in cell proliferation, migration, and apoptosis. For example, peptides isolated from *Buthus martensii* have been reported to inhibit the proliferation of malignant glioma cells by blocking ion channels and inducing apoptotic cell death (10). Similarly, venom-derived compounds from other buthid scorpions have demonstrated cytotoxic activity against several human cancer cell lines, highlighting the therapeutic potential of these natural toxins.

To further investigate the molecular response to venom treatment, the expression of the apoptosis-related genes Bax and Bcl2 was analyzed by qRT-PCR. Both genes showed reduced expression in HT-29 cells following venom exposure, whereas their expression increased in HEK-293 cells. Members of the Bcl-2 protein family play central roles in regulating mitochondrial membrane permeability and apoptotic signaling. While Bcl-2 proteins generally promote cell survival, Bax proteins facilitate mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis (11). The simultaneous downregulation of both Bax and Bcl-2 observed in the present study suggests that *A. crassicauda* venom modulates apoptosis-related gene expression; however, these transcriptional changes alone are insufficient to establish activation or inhibition of apoptosis. Additional studies examining protein expression, caspase activation, mitochondrial membrane potential, and Annexin V/propidium iodide staining are required to clarify the mechanisms underlying the cytotoxic effects of the venom.

Previous studies have also demonstrated the anticancer potential of *A. crassicauda* venom components. For example, the peptide Acra3, isolated from *A. crassicauda*, exhibited marked cytotoxicity against mouse brain tumor cells, with an

IC₅₀ value of 5 µg/mL (12). Likewise, venom from *Mesobuthus eupeus* significantly inhibited the proliferation of HT-29 colorectal cancer cells and altered the expression of numerous genes associated with apoptotic pathways (13). In addition, venom obtained from *Androctonus amoreuxi* has been shown to suppress tumor growth through cytotoxic, apoptotic, and anti-angiogenic mechanisms (14). These studies collectively support the growing evidence that scorpion venoms contain bioactive molecules with selective anticancer properties.

Recent studies have further highlighted the therapeutic potential of scorpion venoms against colorectal cancer. Using an experimental rat model, *Leiurus quinquestriatus* and *Androctonus bicolor* venoms were shown to exert significant antitumor activity by modulating cell proliferation, apoptosis, and the expression of genes associated with colorectal carcinogenesis (15). Similarly, demonstrated that scorpion venom possesses anti-angiogenic properties by suppressing neovascularization required for tumor growth and reducing the expression of angiogenesis-related biomarkers, thereby limiting tumor progression (16). More recently, *Scorpio fuscus* venom was reported to reduce the viability of colorectal cancer cells, induce apoptosis, and suppress tumor growth *in vitro*, supporting its potential as a promising source of anticancer bioactive compounds (8). Collectively, these findings, together with the results of the present study, strengthen the growing evidence that scorpion venoms contain biologically active molecules with considerable potential for the development of novel therapeutic strategies against colorectal cancer.

Although the crude venom exhibited greater cytotoxicity toward HT-29 cells than HEK-293 cells, the relatively high IC₅₀ values indicate that the crude venom is less potent than purified venom-derived peptides reported in the literature. This difference is expected because crude venom contains a complex mixture of biologically active and inactive components that may reduce the apparent activity of individual anticancer molecules. Consequently, purification and characterization of the active venom constituents are likely to enhance their therapeutic potential.

Overall, the present findings demonstrate that crude *A. crassicauda* venom exerts concentration-dependent cytotoxic effects against human colorectal cancer cells while exhibiting comparatively lower toxicity toward non-cancerous cells. Although the precise molecular mechanisms remain to be elucidated, these results support the potential of *A. crassicauda* venom as a valuable natural source of bioactive molecules for anticancer drug discovery. Future studies should focus on the purification of active venom peptides, identification of their molecular targets, and validation of their efficacy through comprehensive mechanistic investigations and *in vivo* experimental models.

Ethical Considerations: Ethical committee approval was not required for this study, as it involved only in vitro experiments using established cell lines and did not involve human participants or animals.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

Funding: This research was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Kırıkkale University, grant number 2023/039.

Consent of Patients: The participants were informed in detail, and informed consent was obtained.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and they are available from the corresponding author on reasonable request.

Author Contributions: Concept- NPB, NYK; Design- NPB, NYK; Supervision- NPB, NYK; Providing Resources and Funding- NPB, NYK; Materials- NPB, NYK; Data Collection and/or Processing- NPB, NYK, İÇÖ; Analysis or Interpretation- NPB, NYK; Literature Search- NPB; Writing- NPB; Critical Review- NPB, NYK.

References

1. Kwon NY, Sung HK, Park JK. Systematic Review of the Antitumor Activities and Mechanisms of Scorpion Venom on Human Breast Cancer Cells Lines (In Vitro Study). *J Clin Med*. 2025 May 4;14(9):3181. <https://doi.org/10.3390/jcm14093181>.
2. Solano-Godoy JA, Betancourt-Osorio M, Orjuela-Rodriguez M, Guerrero-Vargas JA, Sepulveda-Arias JC. Scorpion venom gland transcriptomics: A systematic review. *Toxicon*. 2025 Nov;267:108563. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2025.108563>.
3. Dahiya R, Goyal K, Sharma K, Rawat A, Sharma V, Mathur P. Scorpion venom as a molecular treasure: emerging bioactive compounds and translational therapeutic insights. *Arch Toxicol*. 2026;100: 437-450. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04251-5>
4. El-Qassas J, Abd El-Atti M, El-Badri N. Harnessing the potency of scorpion venom-derived proteins: applications in cancer therapy. *Bioresour Bioprocess*. 2024 Oct 3;11(1):93. <https://doi.org/10.1186/s40643-024-00805-0>
5. Mabunda IG, Ofor BC, Muller B, Motadi LR, Piater LA. Scorpion venoms from the Buthidae family: A dual study of proteomic composition and anticancer potentials. *Toxicon*. 2025 Nov;266:108542. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2025.108542>.
6. Torrero MN, Li S. Growth factor receptors: Targets for gene therapy and immunotherapy for cancer treatment. *Gene Ther Mol Biol* 2004; 8, 175–180. e-pub 2004.
7. Cancer Research UK. Cancer worldwide. 2026. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer#heading-insights>.
8. Karakurt, S., Gokcek-Sarac, C., Kandir, S. Bilgiseven IM, Yagmur EA, Celebioglu HU. Scorpio fuscus venom as a promising anticancer agent against colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2026;44, 23–38 <https://doi.org/10.1007/s10637-026-01598-z>
9. Arcos SSS, Aguiar MRDC, Oliveira J, Silva MRD, Pimentel IOC, Dos Anjos NG, Machado GHRS, Evangelista KB, Portaro FCV, Iwai LK. Scorpion Venom as a Source of Cancer Drugs: A Comprehensive Proteomic Analysis and Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci*. 2025 Oct 11;26(20):9907. <https://doi.org/10.3390/ijms26209907>.
10. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. Molecular biology of the cell (6th edn). 2014. Section 18.6: Cell death and its regulation. Garland Science, Newyork & UK.
11. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 Jan;9(1):47-59. <https://doi.org/10.1038/nrm2308>
12. Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell*. 2011 Nov 11;147(4):742-58. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.033>. Erratum in: *Cell*. 2011 Dec 23;147(7):1640.
13. Canak HN, Bas K, Yağmur EA, Karakurt S. Mesobuthus eupeus venom modulates colorectal carcinoma signaling pathways and induces apoptosis. *Med Oncol*. 2025;42(5):163. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02689-2>
14. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). Molecular biology of the cell. 4th edn. Chapter 17: The cell cycle and programmed cell death. Garland Science. Newyork & UK.
15. Salama W, Radwan S, Salim E. Exploring the therapeutic potential of scorpion venom to mitigate colorectal cancer biomarkers in rats. *J Egypt Natl Canc Inst* 2025;37, 61. <https://doi.org/10.1186/s43046-025-00311-0>
16. Salim EI, Radwan SO, Salama WM. Antiangiogenic properties of scorpion venom: a novel approach in colon cancer therapy. *Bull Pharm Sci Assiut University*, 2025;48(1), 751-765. <https://doi.org/10.21608/bfsa.2025.337116.2348>

Nursing Students' Attitudes Toward Person-Centered Perioperative Care and Related Factors

Hemşirelik Öğrencilerinin Birey Merkezli Perioperatif Bakıma Yönelik Tutumları ve Etkileyen Faktörler

Elçin Efteli, Saadet Çömez

Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Burdur, Türkiye
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Burdur, Türkiye

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to determine nursing students' attitudes and behaviors toward person-centered perioperative care and to examine whether these attitudes differ across sociodemographic variables.

Material and Methods: This descriptive and cross-sectional study was conducted in 2024 with 303 nursing students enrolled in a faculty of health sciences. Data were collected using the "Person-Centered Perioperative Nursing Scale" and a demographic questionnaire. Independent-samples t-tests and one-way ANOVAs were used for statistical analyses.

Results: The mean age of the participants was 21.20 ± 1.66 , and 72.3% were female. The mean total scale score was 86.13 ± 10.42 , indicating generally positive attitudes toward person-centered perioperative care. No significant differences were found according to gender, willingness to choose the profession, or having a nurse in the family ($p > 0.05$). However, significant differences were observed across class levels in the total, Respect, and expertise subscales ($p < 0.05$). The reason for choosing the nursing profession also revealed significant differences in total and all subscale scores ($p < 0.001$).

Conclusion: Findings indicate that nursing students have positive attitudes toward person-centered perioperative care, and these attitudes are associated with clinical experience and professional motivation. Based on these findings, it is recommended that the concept of person-centered perioperative care be strengthened in nursing education and that students be supported during clinical practice in terms of patient communication, empathy, Respect, information sharing, and professional care behaviors.

Keywords: Person-centered care, perioperative nursing, nursing students, attitude.

ÖZ

Giriş: Bu araştırma, hemşirelik öğrencilerinin birey merkezli perioperatif bakıma ilişkin tutum ve davranışlarını belirlemek ve bu tutumların bazı sosyodemografik değişkenlere göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metodlar: Tanımlayıcı ve kesitsel nitelikteki araştırmaya 2024 yılında bir sağlık bilimleri fakültesinde öğrenim gören 303 hemşirelik öğrencisi katılmıştır. Veriler, "Birey Merkezli Perioperatif Hemşirelik Ölçeği" ve sosyodemografik özellikleri içeren anket formu ile toplanmıştır. Veriler bağımsız örneklem t-testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Öğrencilerin yaş ortalaması $21,20 \pm 1,66$ olup, %72,3'ü kadındır. Ölçek toplam puanı $86,13 \pm 10,42$ olarak bulunmuş ve öğrencilerin birey merkezli bakım tutumlarının genel olarak olumlu olduğu belirlenmiştir. Cinsiyet, mesleği isteyerek seçme ve ailede hemşire bulunma durumuna göre anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Sınıf düzeyine göre toplam, saygı ve uzmanlık alt boyutlarında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Mesleği seçme nedenine göre ise ölçek toplam puanı ve tüm alt boyutlarda anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$).

Sonuç: Araştırma bulguları, hemşirelik öğrencilerinin birey merkezli perioperatif bakıma yönelik tutumlarının olumlu olduğunu ve bu tutumun klinik deneyim ve meslek seçme motivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda, hemşirelik eğitiminde birey merkezli perioperatif bakım anlayışının güçlendirilmesi; öğrencilerin klinik uygulama sürecinde hasta ile iletişim, empati, saygı, bilgi paylaşımı ve profesyonel bakım davranışları yönünden desteklenmesi önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Birey merkezli bakım, perioperatif hemşirelik, hemşirelik öğrencileri, tutum.

Introduction

Perioperative nursing is a specialized field of nursing that encompasses patient-centered care practices before, during, and after surgical interventions, aiming to preserve and enhance the

individual's physiological, psychological, and social well-being (1). This process affects not only the success of the surgical treatment but also the patient's overall quality of life. Based on the scope and standards of practice defined by the American

Cite this article as: Efteli E, Çömez S. Nursing Students' Attitudes Toward Person-Centered Perioperative Care and Related Factors. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):72-78. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1882781>

*Yazışma Adresi/ Correspondence Address: Assoc. Prof., Elçin Efteli, Döğirmenler Mah. Cevat Sayılı Cad. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstiklal Yerleşkesi, Yakaköy, Burdur, Türkiye
E-posta: eulker@mehmetakif.edu.tr; E.E.: 0000-0003-3232-0060; S.Ç.: 0000-0002-2527-9410

Geliş Tarihi/Received: 05.02.2026, Kabul Tarihi/Accepted: 05.08.2026, Çevrimiçi Yayın Tarihi/ Available Online Date: 27.08.2026



Creative Commons Atıf-Ticari Olmayan 4.0
Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Nurses Association (ANA), the Association of Perioperative Registered Nurses (AORN) published the Perioperative Nursing Standards in 2015, emphasizing that these standards are binding for all perioperative nurses. These standards focus not only on fulfilling professional roles and responsibilities but also on ensuring safe, effective, and patient-centered care (2).

Patient-centered care is a fundamental component of perioperative nursing practice (3). This approach emphasizes considering individuals' cultural, racial, and ethnic differences in the care process, as well as the holistic assessment of needs across disease prevention, health promotion, treatment, and palliative care (4). Rooted in Florence Nightingale's philosophy of nursing that "focuses on the person rather than the disease," this approach was further strengthened by Hildegard E. Peplau's emphasis on the central importance of the nurse-patient relationship and the individual's autonomy in their own care process (3,4).

In the literature, patient-centered care has been reported to play a significant role in reducing complications and improving patient outcomes in perioperative nursing (5,6). Moreover, the Association of Perioperative Registered Nurses (AORN) emphasizes that, in addition to teamwork, collaboration, evidence-based practice, quality improvement, safety, and informatics, patient-centered care should be considered a fundamental component of nursing education curricula (2).

Recent studies have also highlighted the importance of preparing nursing students for patient-centered perioperative care. Siah et al. reported that virtual-reality simulation in a perioperative setting improved nursing students' efficacy, attitudes, and confidence (7). Similarly, McNamara et al. emphasized that perioperative clinical placements provide nursing students with valuable opportunities to observe preoperative, intraoperative, and postoperative care processes and to develop professional awareness of the perioperative nursing role (8). In addition, Oyediran et al. found that nursing students' perceptions, attitudes, and willingness to specialize in perioperative nursing are closely related (9). These findings suggest that patient-centered perioperative nursing should be supported not only as a clinical care approach but also as an essential component of undergraduate nursing education.

Patient-centered care forms the foundation of patient- and family-centered care models, supporting not only physical health but also psychological well-being. Evidence-based studies have demonstrated that implementing this approach shortens hospital stays, reduces infection rates, and strengthens nurse-patient interactions (10-11). In addition, patient-centered care has been reported to facilitate adaptation to the surgical process, reduce anxiety, and improve overall care outcomes (12,13). Therefore, adopting patient-centered care in perioperative nursing is a contemporary approach that enhances surgical safety while promoting patients' holistic well-being.

Although patient-centered perioperative care has been addressed in previous studies, research examining nursing students' attitudes toward this concept remains limited. In particular, few studies have evaluated these attitudes alongside educational and motivational variables, such as academic year, willingness to choose nursing, reasons for choosing nursing, and the presence of a nurse in the family. Therefore, this study differs from previous research by examining nursing students' attitudes toward patient-centered perioperative care in relation to both educational and motivational factors.

This study aimed to determine nursing students' attitudes toward patient-centered perioperative care and to examine whether these attitudes differ according to gender, academic year, willingness to choose nursing, reason for choosing nursing, and the presence of a nurse in the family.

The research questions were as follows:

1. What is the level of students' attitudes toward patient-centered perioperative care?
2. Do students' attitudes toward patient-centered perioperative care differ according to gender, academic year, willingness to choose nursing, reason for choosing nursing, and the presence of a nurse in the family?

Material and Methods

Study Design and Sample

The study was conducted as a descriptive, cross-sectional study. The research was conducted in the Department of Nursing at a university in Burdur, Türkiye.

The study population consisted of 408 students enrolled in the 2nd, 3rd, and 4th years of the Nursing Department at the Faculty of Health Sciences of a university. Without employing a sampling method, all students who were reachable and agreed to participate were included in the study. Data collection was conducted between October 15 and November 15, 2024, and the study included 303 students who voluntarily agreed to participate. Thus, 74.26% of the target population was reached. Students in the 2nd, 3rd, and 4th years who had taken the *Surgical Diseases and Nursing* course were included in the study. First-year students who had not yet taken this course were excluded from the research.

Data Collection

The data were collected face-to-face by the researchers through questionnaire forms during the students' free time, without disrupting their class schedules.

Data Collection Tools

Two instruments were used for data collection: the Descriptive Characteristics Form and the Patient-Centered Perioperative Nursing Scale.

The *Descriptive Characteristics Form* consisted of nine questions designed to examine the students' sociodemographic characteristics, including age, gender, type of high school graduated from, marital status, place of residence, employment status, presence of a nurse in the family, willingness to choose the nursing profession, and reasons for choosing the profession (3).

The *Patient-Centered Perioperative Nursing Scale* was developed by Shin and Kang (2019) to evaluate the nurse-patient relationship within the perioperative nursing process through a patient-centered care perspective (14). The scale was adapted into Turkish by Göktaş et al. (2022). The scale consists of 20 items and is structured as a five-point Likert-type instrument comprising five subdimensions. The Emotional Interaction subdimension (6 items) includes statements related to establishing effective communication with the patient, developing empathy, and reducing patient anxiety. The Respect subdimension (5 items) covers aspects such as maintaining privacy, responding to patients' questions, and demonstrating sensitivity in communication. The Comfort subdimension (3 items) addresses interventions to ensure patient comfort, including monitoring and managing positioning, cold, and pain. The Information Sharing subdimension (3 items) involves providing explanations and information regarding the surgical process and planned interventions. Finally, the Expertise subdimension (3 items) reflects the nurse's participation in professional education and quality improvement activities, as well as collaboration with other departments (4,11). The possible score ranges for the subdimensions of the scale were as follows: 6–30 for *Emotional Interaction*, 5–25 for *Respect*, 3–15 for *Comfort*, 3–15 for *Information Sharing*, and 3–15 for *Expertise*. As the score obtained from the scale increases, it indicates that students'/caregiving nurses' attitudes and behaviors regarding person-centered perioperative care are more positive in the dimensions of compassionate interaction, Respect, providing Comfort, information sharing, and Expertise. The Cronbach's alpha values for the scale subdimensions were 0.78, 0.75, 0.78, 0.75, and 0.80, respectively (4). In this study, the Cronbach's alpha coefficient of the scale was found to be 0.82.

Data Analysis

Data were analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Before the statistical analyses, the normality of the data was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test and skewness–kurtosis values. Since the data met the assumption of normal distribution, parametric tests were used. Descriptive statistics, including numbers, percentages, means, and standard deviations, were used to summarize the data. A Student's t-test was used for comparisons between two groups, and a one-way analysis of variance (ANOVA) was used for comparisons among more than two groups. Cronbach's alpha was calculated to assess the

scale's internal consistency. The level of statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Ethical Considerations

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Ethical approval was obtained from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of a state university (Date: 06.07.2022, Decision No: GO 2022/823). In addition, the necessary institutional permissions were obtained from the university where the research was conducted. Permission to use the Turkish version of the Person-Centered Perioperative Nursing Scale was obtained from Goktas, Gezginci, and Oymaagaçlio, who conducted the scale's Turkish validity and reliability study. To inform participants about the study, the researchers read a "Voluntary Informed Consent Form" to them before participation, and written consent was obtained from all students.

Results

A total of 303 students participated in the study, with a mean age of 21.20 ± 1.66 years. Most participants were female (72.3%), and the largest group consisted of second-year students (36.6%). More than half of the students reported having a nurse in their family (64.0%). As for the reasons for choosing the nursing profession, 49.5% ($n = 150$) stated *job opportunities*, 20.8% indicated *interest in the health field*, 15.8% reported *family influence*, 10.6% expressed a *desire to help others*, and 3.3% described *coincidence* as their reason (Table 1).

Table 1. Sociodemographic Characteristics of the Students ($n = 303$)

	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max
Age	21.20 ± 1.66	18-33
	n	%
Gender		
Female	219	72.3
Male	84	27.1
Grade		
2	111	36.6
3	107	36.3
4	85	28.1
Presence of a Nurse in the Family		
Yes	75	24.8
No	228	75.2
Choosing the Profession Willingly		
Yes	194	64
No	109	36
Reason for Choosing the Profession		
Coincidence	10	3.3
Desire to help others	32	10.6
Job opportunities	150	49.5
Family influence	48	15.8
Interest in the healthcare field	63	20.8

When the mean and standard deviation values of the total and subdimension scores of the *Patient-Centered Perioperative Nursing Scale* were examined, the overall mean score was 86.13 ± 10.42 . The subdimension scores were as follows: *Emotional*

Interaction 25.47 ± 3.78 , *Respect* 22.50 ± 3.37 , *Comfort* 13.08 ± 1.77 , *Information Sharing* 12.89 ± 2.14 , and *Expertise* 12.21 ± 2.69 (Table 2).

According to Table 3, no statistically significant differences were found in total scale scores by gender, willingness to choose the nursing profession, or the presence of a nurse in the family ($p>0.05$). The mean total scores were similar across female and male students, across students who chose nursing willingly and those who did not, and across students with and without a nurse in their family. However, no statistically significant difference was found in the total scale score across academic years ($p>0.05$). Third-year students had the highest mean total score, whereas fourth-year students had the lowest score. In addition, the reason for choosing the nursing profession significantly affected the total scale score ($p<0.001$). Students who chose nursing because they wanted to help others had the highest mean total score, while those who chose it by chance had the lowest.

According to Table 4, no statistically significant differences were found in subdimension scores by gender, willingness to choose the nursing profession, or the presence of a nurse in the family ($p>0.05$). In terms of academic year, significant differences were observed in the Respect ($p>0.05$) and Expertise ($p>0.05$) subdimensions, with third-year students showing the highest mean scores. No significant differences were found in the other subdimensions across academic years. Furthermore, statistically significant differences were found in all subdimensions according to the reason for choosing the nursing profession, namely emotional interaction, Respect, Comfort, information sharing, and Expertise ($p<0.05$). Tukey post hoc analysis indicated that these differences stemmed mainly from students who chose nursing because of a desire to help others, suggesting that altruistic motivation was associated with more positive attitudes toward person-centered perioperative care.

Table 2. Mean Scores of the Patient-Centered Care Competence Scale

	Number of Items	Score ($\bar{X} \pm SD$)	Min-Max
Total Scale Score	20	86.13 ± 10.42	20-100
Subdimensions			
Emotional Interaction	6	25.47 ± 3.78	6-30
Respect	5	22.50 ± 3.37	5-25
Comfort	3	13.08 ± 1.77	3-15
Information Sharing	3	12.89 ± 2.14	3-15
Expertise	3	12.21 ± 2.69	3-15

Table 3. Comparison of Scale Scores According to the Sociodemographic Characteristics of the Students

	n	Score $\bar{X} \pm SD$	Significance Level
Gender			
Female	219	86.06 ± 10.40	$t=0.182$
Male	84	86.31 ± 10.54	$p=0.856$
Grade			
2	111	86.37 ± 10.07	$F=3.15$
3	107	87.65 ± 9.33	$p=0.044^*$
4	85	83.91 ± 11.83	
Presence of a Nurse in the Family			
Yes	75	85.44 ± 10.54	$t=0.658$
No	228	86.36 ± 10.40	$p=0.512$
Choosing the Profession Willingly			
Yes	194	86.64 ± 9.77	$t=1.081$
No	109	85.23 ± 11.49	$p=0.281$
Reason for Choosing the Profession			
Coincidence	10	79.10 ± 10.29	$F=6.93$
Desire to help others	32	91.50 ± 8.52	$p=0.002^*$
Job opportunities	150	86.54 ± 9.75	
Family influence	48	81.04 ± 11.45	
Interest in the healthcare field	63	87.43 ± 10.24	

t=Student t test, F= One Way Anova (* $p<0.05$)

Table 4. Comparison of the Total Subdimension Scores of the Scale According to the Sociodemographic Characteristics of the Students

	Emotional Interaction	Respect	Comfort	Information Sharing	Expertise
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Gender					
Female	25.49 $\pm$ 4.05	22.37 $\pm$ 2.55	13.12 $\pm$ 1.82	12.98 $\pm$ 2.12	12.11 $\pm$ 2.73
Male	25.39 $\pm$ 3.00	22.83 $\pm$ 4.92	12.95 $\pm$ 1.66	12.65 $\pm$ 2.19	12.48 $\pm$ 2.59
	t=0.235 p=0.814	t=0.830 p=0.408	t=0.782 p=0.435	t=1.159 p=0.249	t=1.101 p=0.273
Grade					
2	25.62 $\pm$ 2.96	22.61 $\pm$ 2.45	12.99 $\pm$ 1.97	12.77 $\pm$ 2.39	12.38 $\pm$ 2.43
3	25.51 $\pm$ 2.72	23.13 $\pm$ 4.23	13.32 $\pm$ 1.48	13.01 $\pm$ 1.98	12.68 $\pm$ 2.19
4	25.20 $\pm$ 5.53	21.54 $\pm$ 2.99	12.88 $\pm$ 1.83	12.89 $\pm$ 1.99	11.39 $\pm$ 3.36
	F=3.15 p=0.044*	F=5.53 p=0.004*	F=1.63 p=0.197	F=0.35 p=0.703	F=6.01 p=0.003*
Nurse in Family					
Yes	24.93 $\pm$ 3.12	22.20 $\pm$ 2.95	13.11 $\pm$ 1.81	12.95 $\pm$ 2.24	12.25 $\pm$ 2.41
No	25.64 $\pm$ 3.97	22.59 $\pm$ 3.50	13.07 $\pm$ 1.77	12.87 $\pm$ 2.11	12.19 $\pm$ 2.79
	t=1.586 p=0.115	t=0.952 p=0.342	t=0.170 p=0.865	t=0.267 p=0.790	t=0.181 p=0.857
Chose Willingly					
Yes	25.65 $\pm$ 2.85	22.60 $\pm$ 2.85	13.18 $\pm$ 2.46	13.04 $\pm$ 2.01	12.18 $\pm$ 2.81
No	25.13 $\pm$ 5.03	22.31 $\pm$ 3.58	12.90 $\pm$ 4.58	12.62 $\pm$ 2.34	12.27 $\pm$ 2.49
	t=1.00 p=0.317	t=0.61 p=0.546	t=1.28 p=0.203	t=1.55 p=0.124	t=0.29 p=0.771
Reason for Choosing Nursing					
Coincidence	22.30 $\pm$ 3.37	20.50 $\pm$ 3.37	11.90 $\pm$ 2.42	12.30 $\pm$ 2.13	12.10 $\pm$ 1.49
Desire to help others	26.72 $\pm$ 2.88	23.47 $\pm$ 2.88	13.81 $\pm$ 2.24	14.09 $\pm$ 1.55	13.41 $\pm$ 1.35
Job opportunities	25.85 $\pm$ 4.32	22.41 $\pm$ 4.32	13.07 $\pm$ 2.30	12.79 $\pm$ 1.67	12.42 $\pm$ 2.12
Family influence	24.00 $\pm$ 2.75	21.25 $\pm$ 2.75	12.25 $\pm$ 3.61	12.10 $\pm$ 2.10	11.44 $\pm$ 2.51
Interest in Healthcare	25.54 $\pm$ 2.98	23.48 $\pm$ 2.98	13.52 $\pm$ 5.12	13.19 $\pm$ 1.49	11.70 $\pm$ 2.01
	F=5.07 p=0.0005**	F=4.76 p=0.0009**	F=6.52 p=0.00004**	F=4.98 p=0.0006**	F=3.47 p=0.008**

t=Student t test, F= One Way Anova (*p<0,05 , **p<0,000)

Discussion

The total mean score of the Patient-Centered Perioperative Nursing Scale among the 303 participating students was 86.13 ± 10.42 . This value is quite similar to the mean score of 85.78 ± 9.54 reported by Goktas et al. in the Turkish validity and reliability study (4). Similarly, Kahraman et al. found that nursing students' scores on the patient-centered perioperative nursing scale were above average, indicating positive attitudes toward this approach. Shin and Kang, who developed the original scale, also reported high scores, supporting the view that person-centered care is an important component of perioperative nursing practice (14,15). Taken together, these findings suggest that nursing students in Türkiye tend to demonstrate positive attitudes toward patient-centered approaches in perioperative care.

The high mean score obtained in the present study may be associated with the integration of patient-centered care principles into nursing education and students' exposure to clinical practice. In line with this interpretation, Mc Namara et al. emphasized that the perioperative environment provides nursing students with valuable learning opportunities, allowing them to observe perioperative nurses as professional role models and to gain

knowledge, skills, and professional values (8). However, the same review also noted that unfamiliarity with the perioperative environment, anxiety, stress, and insufficient mentorship may negatively affect students' learning experiences. Therefore, the positive scores observed in the present study may reflect the contribution of clinical exposure, while also highlighting the need for structured orientation and mentorship in perioperative practice settings.

According to the analyses conducted by gender, no statistically significant differences were found between female and male students in the total or subdimension scores of the scale. This finding is consistent with the results of Shin and Kang and Goktas et al., both of which reported that gender was not a determining factor in attitudes toward patient-centered care (4,14). However, Kahraman et al. found that female students scored significantly higher than male students in the Respect subdimension (15). This discrepancy may be explained by differences in sample characteristics, gender distribution, and clinical learning experiences across studies.

In the analysis by academic year, third-year students had significantly higher total scores than the other groups. Significant differences were also found in the Respect

and Expertise subdimensions. This finding suggests that students' attitudes toward patient-centered perioperative care may improve as they gain more clinical experience and become more familiar with professional nursing roles. This result is supported by Mc Namara et al., who reported that perioperative placements allow students to observe preoperative, intraoperative, and immediate postoperative care and to develop an appreciation of the perioperative nursing role (8). Similarly, Siah et al. showed that virtual-reality simulation in a perioperative setting may improve nursing students' efficacy, attitudes, and confidence as scrub nurses, indicating that structured educational experiences can strengthen students' readiness for perioperative care (11).

Although the mean scores of students who chose the nursing profession willingly were higher, the difference was not statistically significant. However, a significant difference was found according to the reason for choosing the profession. Students who chose nursing because of a desire to help others had the highest patient-centered perioperative care scores, whereas those who chose the profession by coincidence had the lowest scores. This finding suggests that intrinsic and altruistic motivation may positively influence students' professional attitudes. Supporting this interpretation, Kapaale reported that student nurses' intention toward perioperative nursing is influenced by factors such as immediate exposure or immersion, professional affirmation, and the availability of positions (16). Similarly, Oyediran et al. found a significant association among nursing students' perceptions, attitudes, and willingness to specialize in perioperative nursing (9). These results indicate that professional motivation and positive perceptions of perioperative nursing may contribute to more favorable attitudes toward patient-centered perioperative care.

No significant difference was found between the presence of a nurse in the family and students' patient-centered perioperative care scores. This finding suggests that having a healthcare professional in the family does not necessarily contribute to the development of patient-centered care attitudes. Instead, such attitudes may be shaped more strongly by formal nursing education, clinical experience, structured perioperative exposure, and professional motivation. This interpretation is consistent with previous studies emphasizing the importance of guided clinical practice, simulation-based learning, mentorship, and positive educational experiences in strengthening students' attitudes toward perioperative nursing.

Overall, this study's findings indicate that nursing students demonstrated positive attitudes toward patient-centered perioperative care. These attitudes were particularly associated with academic year and reasons for choosing the nursing profession. The results support previous evidence suggesting that clinical exposure, professional role modeling, simulation-based learning, and intrinsic motivation are important factors

in the development of patient-centered and perioperative care-related attitudes among nursing students.

Conclusion

The findings of this study indicate that nursing students generally have positive attitudes toward patient-centered perioperative care. These attitudes appear to be associated with educational and motivational factors, particularly clinical experience and the reasons for choosing the nursing profession. Based on these results, it is recommended that patient-centered perioperative care be further emphasized in nursing education and that students be supported during clinical practice in developing patient communication, empathy, Respect, information sharing, and professional care behaviors. Further studies with larger and more diverse samples are recommended to enhance the generalizability of these findings.

Limitation

Because the study was conducted in only one nursing department, the results cannot be generalized to all students nationwide.

Ethical Considerations: This study was approved by the Burdur Mehmet Akif Ersoy University Non-Interventional Research Ethics Committee (2022/823/06.07.2022).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

Consent of Patients: The participants were informed in detail, and informed consent was obtained.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and they are available from the corresponding author on reasonable request.

Author Contributions: Concept- EE; Design- EE, SC; Supervision- EE, SC; Data Collection and/Or Processing- EE, SC; Providing Resources and Funding- EE, SC; Literature Search- EE; Analysis or Interpretation- EE, SC; Writing- EE, SC; Critical Review- EE, SC

References

1. Goodman T, Spry C. (Eds). *Essentials of Perioperative Nursing*. 5th ed. Burlington: Jones & Bartlett Publishers, Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2014.
2. Association of Perioperative Registered Nurses (AORN). *Guidelines for Perioperative Practice*. Accessed October 16, 2025. <https://www.aorn.org/guidelines/clinical-resources/aorn-standards>
3. Nilsson U. What is Most Important for You Now? Person-Centered Postoperative Care in the PACU. *J Perianesth Nurs*. 2019 Aug;34(4):877-878. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2019.04.008>.
4. Goktas S, Gezginci E, Oymaagaclio K. Adaptation of the Person-Centered Perioperative Nursing Scale to Turkish: A Validity and Reliability Analysis. *J Perianesth Nurs*. 2022 Oct;37(5):712-716. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2021.12.009>. Epub 2022 Mar 5.
5. Hohenberger H, Delahanty K. Patient-Centered Care-Enhanced Recovery After Surgery and Population Health Management. *AORN J*. 2015 Dec;102(6):578-83. <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2015.10.016>.
6. Spruce L. Back to Basics: Patient and Family Engagement. *AORN J*. 2015;102(1):33-39. <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2015.04.020>
7. Arakelian E, Swenne CL, Lindberg S, Rudolfsson G, von Vogelsang AC. The meaning of person-centred care in the perioperative nursing context from the patient's perspective - an integrative review. *J Clin Nurs*. 2017 Sep;26(17-18):2527-2544. <https://doi.org/10.1111/jocn.13639>. Epub 2017 Feb 16.
8. Leinonen T, Leino-Kilpi H, Ståhlberg MR, Lertola K. Comparing patient and nurse perceptions of perioperative care quality. *Appl Nurs Res*. 2003 Feb;16(1):29-37. <https://doi.org/10.1053/apnr.2003.50005>.

9. Rothrock JC, Smith DA. Selecting the perioperative patient focused model. *AORN J.* 2000 May;71(5):1030-4, 1036-7. [https://doi.org/10.1016/s0001-2092\(06\)61552-4](https://doi.org/10.1016/s0001-2092(06)61552-4).
10. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
11. Siah RCJ, Xu P, Teh CL, Kow AWC. Evaluation of nursing students' efficacy, attitude, and confidence level in a perioperative setting using virtual-reality simulation. *Nurs Forum.* 2022 Nov;57(6):1249-1257. <https://doi.org/10.1111/nuf.12783>. Epub 2022 Jul 31.
12. Namara CM, O'Brien B, O'Reilly P. The learning experiences of student nurses in the perioperative environment: An integrative literature review. *Nurse Educ Today.* 2023 Dec;131:105985. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2023.105985>. Epub 2023 Oct 9.
13. Oyedirán OO, Akinfala OE, Ayandiran EO, Ojo IO. Willingness of Undergraduate Nursing Students to Specialize in Perioperative Nursing in Selected Universities, Southwestern Nigeria. *Perioperative Care Oper Room Manag.* 2024;37:100425. <https://doi.org/10.1016/j.pcorn.2024.100425>
14. Shin S, Kang J. Development and Validation of a Person-Centered Perioperative Nursing Scale. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2019 Aug;13(3):221-227. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2019.07.002>. Epub 2019 Jul 24.
15. Kahraman H, Maraş Baydoğan G, Yücel Kaçmaz H. (2024). Hemşirelik Öğrencilerinin Birey Merkezli Perioperatif Bakım Tutum ve Davranışları: Kesitsel Bir Çalışma. *KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg.* 2024;5(1):26-38. <https://doi.org/10.59244/ktokusbd.1424188>.
16. Kapaale CC. Validating Factors That Influence Student Nurse Intention Regarding Perioperative Nursing. *J Nurs Meas.* 2020 Dec 1;28(3):E293-E313. <https://doi.org/10.1891/JNM-D-19-00040>. Epub 2020 Nov 16.

Acetaminophen and Its Potential Anticancer Effects in Non-Small Cell Lung Cancer via Serotonin-Mediated Cellular Mechanisms

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Asetaminofen'in Serotonin Aracılı Hücresel Mekanizmalar Yoluyla Potansiyel Antikanser Etkileri

Ayşegül Akbay, Rabia Şeyma Nur Taşdemir*

Yüksek İhtisas University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Ankara, Türkiye
Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

This commentary article explores the hypothesis that acetaminophen may exert an anticancer effect in Non-small cell lung cancer cells through serotonin-related mechanisms, discussing potential molecular interactions, signaling pathways, and therapeutic implications.

Keywords: Cancer, non-small cell lung cancer, acetaminophen, serotonin

ÖZ

Bu yorum makalesinde, asetaminofen'in serotonin ile ilişkili mekanizmalar yoluyla küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinde antikanser etki gösterebileceği hipotezi araştırılmakta, olası moleküler etkileşimler, sinyal yolları ve terapötik etkiler tartışılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kanser, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, asetaminofen, serotonin

Introduction

Non-small cell lung cancer (NSCLC) remains a leading cause of cancer-related mortality worldwide, accounting for approximately 85% of all lung cancer cases (1). Despite advances in targeted therapies and immunotherapies, many patients still experience poor prognoses due to resistance and relapse. As a result, there is an ongoing search for novel treatment strategies that can complement or enhance existing therapeutic approaches.

One such potential candidate is acetaminophen (paracetamol), a widely used analgesic and antipyretic drug. Although acetaminophen is not traditionally classified as an anticancer agent, recent research has suggested that it may exert cytotoxic effects on cancer cells, including NSCLC (2). Among the proposed mechanisms of its anticancer activity, one intriguing possibility is its potential interaction with serotonin-mediated cellular pathways, which are increasingly recognized as playing a role in cancer progression (3).

Since we are interested in the relationship between NSCLC cells and neuromodulation, we wanted to dig into this topic. Therefore, this commentary article explores the hypothesis that acetaminophen may influence anticancer processes in NSCLC cells through serotonin-related mechanisms, discussing possible molecular interactions, signaling pathways, and therapeutic implications.

Serotonin and Cancer: A Growing Area of Interest

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) is a well-known neurotransmitter that regulates mood, cognition, and various physiological functions. However, emerging evidence indicates that serotonin also affects cancer biology through its influence on cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, and immune modulation (4).

Serotonin acts primarily through 5-HT receptors (5-HTRs), which are expressed in various tissues, including the lungs.

Cite this article as: Akbay A, Nur Taşdemir RŞ. Acetaminophen and Its Potential Anticancer Effects in NSCLC via Serotonin-Mediated Cellular Mechanisms. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):79–82. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1665391>

*Yazışma Adresi/ Correspondence Address: Rabia Şeyma Nur Taşdemir, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: rabiaseymanurtasdemir@yiu.edu.tr; A.A.: 0009-0003-6793-4887; R.Ş.N.T.: 0000-0003-1364-3614

Geliş Tarihi/Received: 07.04.2025, Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2025, Çevrimiçi Yayın Tarihi/ Available Online Date: 27.08.2026



Several 5-HT receptor subtypes have been implicated in tumorigenesis, particularly 5-HT1 and 5-HT2 receptors, which may influence cancer cell survival, migration, and invasion (5). The involvement of serotonin in NSCLC suggests that pharmacological modulation of serotonin signaling could represent a novel therapeutic approach.

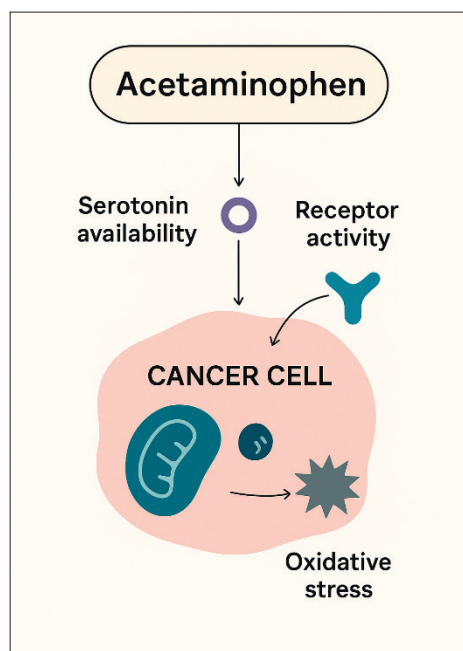
Serotonin-Mediated Pathways in NSCLC

In NSCLC, serotonin signaling has been linked to:

- **Proliferation and Survival:** Activation of 5-HT receptors, particularly 5-HT2A and 5-HT2B, appears to stimulate mitogenic pathways such as Ras-MAPK and PI3K-Akt, thereby promoting cell survival and proliferation (4, 5).
- **Angiogenesis:** Serotonin may contribute to tumor vascularization by enhancing endothelial cell migration and VEGF expression (5).
- **Evasion of Apoptosis:** Serotonin-mediated activation of anti-apoptotic proteins (e.g., Bcl-2, survivin) could help support NSCLC cell survival, making this pathway a potential target for intervention (6).

Given this background, the possibility that acetaminophen modulates serotonin-related processes in NSCLC presents an intriguing avenue for exploration.

Acetaminophen's Mechanisms of Action and Its Potential Link to Serotonin Signaling



Acetaminophen's conventional mechanisms include inhibition of cyclooxygenase (COX) enzymes, reduction of prostaglandin synthesis, and modulation of oxidative stress. However, recent studies suggest that acetaminophen may also influence serotonin-related pathways in cancer cells (2). While direct evidence in NSCLC is currently limited, the following mechanisms offer a theoretical basis for further investigation.

1. Acetaminophen and Serotonin Availability

Acetaminophen is known to increase central serotonin levels by promoting the production of serotonin derivatives such as AM404 (N-arachidonoylphenolamine) (7). AM404 acts on transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels and cannabinoid receptor CB1, both of which have been linked to apoptotic pathways in cancer cells (8).

However, a critical distinction must be made regarding the location of this metabolism. While the conversion of acetaminophen to AM404 is a documented phenomenon in the central nervous system (CNS) contributing to its analgesic effects (7), it is crucial to note that this metabolic conversion has not yet been demonstrated in solid tumor models or NSCLC specifically.

Nevertheless, if future research confirms that NSCLC cells or the surrounding tumor microenvironment possess the enzymatic capacity to metabolize acetaminophen into AM404, this pathway could represent a novel mechanism of action. In this hypothetical scenario, acetaminophen-induced AM404 formation could:

- Potentially interfere with serotonin-induced tumorigenic signaling by competing with serotonin at receptor sites.
- Promote apoptosis via CB1 activation, leading to downstream modulation of pro-apoptotic factors such as Bax and caspases.

2. Acetaminophen as a 5-HT Receptor Modulator

Evidence suggests that acetaminophen may exert indirect effects on serotonin receptor activity, though the translation of these effects to the oncology setting remains speculative. Specifically:

- It has been shown to reduce serotonin turnover (9), if a similar reduction occurs in the lung tumor microenvironment, it could potentially diminish the activation of pro-survival 5-HT receptors in NSCLC.
- Acetaminophen may theoretically downregulate 5-HT2 receptor expression, which is commonly overexpressed in lung cancer and associated with tumor growth (10).
- By altering serotonin receptor signaling, acetaminophen could shift the balance toward apoptotic rather than proliferative pathways, thereby potentially offering an anticancer benefit.

3. Acetaminophen-Induced Oxidative Stress and Its Impact on Serotonin Signaling

Acetaminophen is known to induce oxidative stress at high doses, leading to mitochondrial dysfunction and apoptosis. Interestingly, serotonin-mediated signaling also interacts with oxidative stress pathways. In NSCLC:

- Excess serotonin can protect cancer cells from oxidative damage by upregulating antioxidant enzymes (e.g., superoxide dismutase, glutathione peroxidase).

- Acetaminophen-induced oxidative stress could potentially override serotonin's protective effects, leading to increased susceptibility of NSCLC cells to apoptosis.

This suggests a possible synergistic mechanism where acetaminophen may counteract serotonin-driven resistance to oxidative stress, thereby facilitating cancer cell death.

Drugs That Influence Serotonin Signaling and Their Potential Impact on Cancer Pathophysiology

Beyond acetaminophen, several commonly used drug classes that modulate serotonin signaling — such as antiemetics and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) — may also influence cancer biology.

1. Antiemetics (5-HT₃ Receptor Antagonists)

Drugs like ondansetron and granisetron, which act as 5-HT₃ receptor antagonists, are routinely used to control chemotherapy-induced nausea and vomiting (11). Emerging evidence suggests that these agents could exert additional effects on tumor biology (12). Preclinical studies indicate that 5-HT₃ blockade may reduce proliferation and induce apoptosis in certain cancer cell types, possibly by interfering with serotonin-driven growth signals and modulating autophagic pathways (11, 13).

In retrospective clinical analyses, perioperative or adjuvant use of 5-HT₃ receptor antagonists has been associated with improved outcomes in lung cancer (11), though causality remains unproven. These findings raise the possibility that serotonin receptor blockade might influence tumor microenvironmental dynamics or immune cell signaling in ways that complement standard oncologic therapies.

2. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

SSRIs such as fluoxetine and sertraline, widely prescribed for depression, affect serotonin availability by inhibiting its reuptake. Laboratory studies have reported that SSRIs can induce apoptosis or reduce viability in various cancer cell lines, potentially through mitochondrial pathways or direct interactions with serotonin receptors (14, 15).

However, the net impact of SSRIs on cancer progression appears to vary depending on tumor type, serotonin receptor expression, and dose. Some studies suggest anti-proliferative or pro-apoptotic effects, whereas others indicate potential tumor-supportive roles under specific conditions (16). These mixed outcomes underscore the complexity of serotonin's role in cancer pathophysiology and highlight the need for carefully controlled investigations into how serotonin-modulating drugs interact with oncogenic pathways.

3. Implications for NSCLC

Given that serotonin signaling contributes to NSCLC cell proliferation, angiogenesis, and immune evasion, drugs that

alter serotonin levels or receptor activity could potentially influence tumor behavior. While current evidence is largely indirect, integrating findings from acetaminophen, SSRIs, and antiemetics suggests that modulation of serotonin pathways may represent a broader therapeutic opportunity in NSCLC. Controlled experimental studies are needed to determine whether these effects are clinically meaningful and mechanistically linked.

Preclinical Evidence Supporting Acetaminophen's Potential Anticancer Activity in NSCLC

Several studies have reported possible anticancer effects of acetaminophen in lung cancer models:

- In vitro studies have shown that acetaminophen in combination with other agents may reduce NSCLC cell viability, possibly through mitochondrial damage and apoptosis induction (17).
- Serotonin-targeting studies in NSCLC have found that pharmacological inhibition of serotonin receptors can reduce tumor growth (18), supporting the idea that acetaminophen's interaction with serotonin pathways might be beneficial.

While these findings are promising, further research is needed to establish a direct causal link between acetaminophen's effects on serotonin and its potential anticancer properties.

Therapeutic Implications and Future Directions

If acetaminophen's anticancer effects in NSCLC are confirmed to be mediated through serotonin-related mechanisms, several important therapeutic implications could emerge:

- *Repurposing Acetaminophen as an Adjunct to NSCLC Therapy*

Acetaminophen might be used in combination with existing therapies (e.g., tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors) to enhance treatment efficacy. Given its low cost and widespread availability, acetaminophen could offer an accessible option for resource-limited settings.

- *Targeting Serotonin Signaling in NSCLC*

If acetaminophen's anticancer effects are linked to serotonin modulation, selective 5-HT receptor antagonists could be investigated as complementary treatments. Combination therapies involving acetaminophen and serotonin-targeting drugs may warrant exploration to maximize therapeutic benefits.

- *Potential Biomarkers for Patient Selection*

Identifying serotonin receptor expression profiles in NSCLC patients could help determine which individuals are most likely to respond to acetaminophen-based therapies. Measuring serotonin metabolites in plasma or tumor tissues might serve as a biomarker for treatment response.

Conclusion

While traditionally considered an analgesic, acetaminophen has been suggested to have potential anticancer effects in preclinical models. The hypothesis that acetaminophen may influence NSCLC progression via serotonin-mediated mechanisms is entirely theoretical and has not yet been demonstrated experimentally.

Although the modulation of serotonin availability and receptor activity by acetaminophen is well-documented in other physiological contexts, its occurrence in NSCLC remains to be proven. Specifically, the conversion of acetaminophen to AM404, while established in the CNS, represents a novel hypothetical target in the lung tumor microenvironment. Despite the lack of direct evidence, acetaminophen's established safety profile makes it an attractive candidate for further study. As research into serotonin's role in cancer expands, exploring acetaminophen — alongside other serotonin-modulating agents — in NSCLC treatment strategies could provide a novel, cost-effective avenue for future therapeutic development.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

Funding: None

Author Contributions: Concept - AA, RŞNT; Design - AA, RŞNT; Supervision - AA, RŞNT; Literature Search - RŞNT; Analysis or Interpretation - AA, RŞNT; Writing - AA; Critical Review - AA, RŞNT

References

1. Sorin M, Prost C, Ghaleb L, Nie K, Katergi K, Shahzad MH, Dubé LR, Atallah A, Swaby A, Dankner M, Crump T, Walsh LA, Fiset PO, Sepesi B, Forde PM, Cascone T, Provencio M, Spicer JD. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2024;10(5):621–633. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.0057>
2. Wu J, Maller B, Kaul R, Galabow A, Bryan A, Neuwelt A. High-Dose Acetaminophen as a Treatment for Cancer. *Livers* 2024;4:84–93. <https://doi.org/10.3390/livers4010007>
3. Irinmwinuwa NEO, Uneke NPC, Egbu NEU, Metu NEC, Cherech NNC. Acetaminophen: Ancient drug with a novel analgesic mechanism of action. *WJARR* 2022;16(1):580–589. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2022.16.1.1046>
4. Chen L, Huang S, Wu X, He W, Song M. Serotonin signalling in cancer: Emerging mechanisms and therapeutic opportunities. *Clin Transl Med*. 2024 Jul;14(7):e1750. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1750>
5. Mao L, Xin F, Ren J, Xu S, Huang H, Zha X, Wen X, Gu G, Yang G, Cheng Y, Zhang C, Wang W, Liu X. 5-HT2B-mediated serotonin activation in enterocytes suppresses colitis-associated cancer initiation and promotes cancer progression. *Theranostics* 2022;12(8):3928–3945. <https://doi.org/10.7150/thno.70762>
6. Karmakar S, Lal G. Role of serotonin receptor signaling in cancer cells and anti-tumor immunity. *Theranostics* 2021;11(11):5296–5312. <https://doi.org/10.7150/thno.55986>
7. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb A, Albuhadily A, Abdelmaksoud E, Alexiou A, Papadakis M, Batiha G. The efficacy and safety of Acetaminophen for pain relief. *Authorea*. 2024. <https://doi.org/10.22541/au.171361353.33776062/v1>
8. Bunsick DA, Matsukubo J, Aldbai R, Baghaie L, Szewczuk MR. Functional Selectivity of Cannabinoid Type 1 G Protein-Coupled Receptor Agonists in Transactivating Glycosylated Receptors on Cancer Cells to Induce Epithelial–Mesenchymal Transition Metastatic Phenotype. *Cells* 2024;13(6):480. <https://doi.org/10.3390/cells13060480>
9. Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschallier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2006;79(4):371–378.
10. Hamurtekin Y, Nouilati A, Demirbatir C, Hamurtekin E. The Contribution of Serotonergic Receptors and Nitric Oxide Systems in the Analgesic Effect of Acetaminophen: An Overview of the Last Decade. *Turk J Pharm Sci* 2020;17(1):119–126. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2018.35403>
11. Lee JS, Park SY, Kim NY, Kim DW, Oh JE, Heo E, Lee JS, Yoo YC. Anti-Tumor Potential of a 5-HT3 Receptor Antagonist as a Novel Autophagy Inducer in Lung Cancer: A Retrospective Clinical Study with In Vitro Confirmation. *J Clin Med*. 2019 Sep 3;8(9):1380. <https://doi.org/10.3390/jcm8091380>
12. Yoo YC, Lin L, Lee S, Shin YR, Oh JE, Kim NY. Palonosetron, a 5-HT3 Receptor Antagonist, Induces G1 Cell Cycle Arrest and Autophagy in Gastric Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2025 Oct 15;26(20):10039. <https://doi.org/10.3390/ijms262010039>
13. Ataee R, Ajdary S, Rezayat M, Shokrgozar MA, Shahriari S, Zarrindast MR. Study of 5HT3 and HT4 receptor expression in HT29 cell line and human colon adenocarcinoma tissues. *Arch Iran Med*. 2010 Mar;13(2):120–5.
14. Serafeim A, Holder MJ, Grafton G, Chamba A, Drayson MT, Luong QT, Bunce CM, Gregory CD, Barnes NM, Gordon J. Selective serotonin reuptake inhibitors directly signal for apoptosis in biopsy-like Burkitt lymphoma cells. *Blood*. 2003 Apr 15;101(8):3212–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2044>
15. Duarte D, Vale N. Antidepressant Drug Sertraline against Human Cancer Cells. *Biomolecules*. 2022 Oct 19;12(10):1513. <https://doi.org/10.3390/biom12101513>. PMID: 36291722; PMCID: PMC9599050.
16. Ballou Y, Rivas A, Belmont A, Patel L, Amaya CN, Lipson S, Khayou T, Dickerson EB, Nahleh Z, Bryan BA. 5-HT serotonin receptors modulate mitogenic signaling and impact tumor cell viability. *Mol Clin Oncol*. 2018 Sep;9(3):243–254. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1681>
17. Gai C, Yu M, Li Z, Wang Y, Ding D, Zheng J, Lv S, Zhang W, Li W. Acetaminophen sensitizing erastin-induced ferroptosis via modulation of Nrf2/heme oxygenase-1 signaling pathway in non-small-cell lung cancer. *J Cell Physiol*. 2020 Apr;235(4):3329–3339. <https://doi.org/10.1002/jcp.29221>. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31541463.
18. Du X, Wang T, Wang Z, Wu X, Gu Y, Huang Q, Wang J, Xie J. 5-HT7 Receptor Contributes to Proliferation, Migration and Invasion in NSCLC Cells. *Oncotargets Ther*. 2020 Mar 9;13:2139–2151. <https://doi.org/10.2147/OTT.S244339>

Peristomal Alanda Yarası Olan Ürostomili Hastanın Watson'ın İnsan Bakım Modeline Göre Hazırlanan Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu*

*Nursing Care Prepared According to Watson's Human Care Model for a Patient with a Urostomy and a Wound in the Peristomal Area: Case Report**

Rabia Koca¹, Yeşim Dikmen Aydın²

¹Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

¹Health Institutes of Türkiye,, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara University Faculty of Health Sciences, Department of Surgical Nursing, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş: Ürostomi, mesane kanseri nedeniyle uygulanan radikal sistektomi sonrasında idrar akışını sağlamak amacıyla oluşturulan bir üriner diversiyon yöntemidir. Ürostomili hastalar stoma yönetimi, yaşam kalitesinde azalma ve psikososyal sorunlarla karşılaşabilmektedir. Bu hastaların bakımı, uzmanlık ve terapötik eğitimi gerektiren bütüncül bir hemşirelik yaklaşımını zorunlu kılmaktadır. Jean Watson'ın İnsan Bakımı Kuramı, hemşirelik bakımında hümanist ve ahlaki duyarlılığı temel almaktadır. Bu olgu sunumunda, peristomal yara gelişen ürostomili bir hastanın hemşirelik bakımı Watson'ın İnsan Bakımı Modeli doğrultusunda ele alınmıştır.

Olgu Sunumu: 74 Yaşında, evli ve çocuk sahibi erkek hasta, 2018 yılında hematüri nedeniyle başvurduğu hastanede mesane tümörü tanısı almış ve radikal sistektomi uygulanmıştır. Ameliyat öncesi ve sonrası eğitim almasına rağmen, peristomal alanda daha önce nemle ilişkili cilt hasarı gelişen hastada son başvuruda eşzamanlı birden fazla komplikasyon saptanmıştır.

Sonuç: Watson'ın İnsan Bakım Modeli doğrultusunda belirlenen hemşirelik tanımlarının ve bu doğrultuda uygulanan girişimlerin hastanın hemşirelik bakımına katkı sağladığı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Jean Watson ve İnsan Bakım Kuramı, Ürostomi, Hemşirelik Bakımı, Peristomal Alan

ABSTRACT

Introduction: Urostomy is a urinary diversion method created to ensure urine flow after radical cystectomy performed due to bladder cancer. Patients with urostomy may encounter stoma management, decreased quality of life, and psychosocial problems. The care of these patients requires a holistic nursing approach that necessitates expertise and therapeutic education. Jean Watson's Human Care Theory is based on humanistic and ethical sensitivity in nursing care. In this case presentation, the nursing care of a patient with a urostomy who developed a peristomal wound is addressed in line with Watson's Human Care Model.

Case Report: A 74-year-old married man patient with children, was diagnosed with bladder cancer at the hospital he visited in 2018 due to hematuria and underwent radical cystectomy. Despite receiving preoperative and postoperative education, multiple complications were detected during his last visit in a patient who had previously developed moisture-related skin damage in the peristomal area.

Conclusion: It is believed that the nursing diagnoses determined in accordance with Watson's Human Care Model and the interventions applied accordingly contribute to the patient's nursing care.

Keywords: Jean Watson and the Theory of Human Care, Urostomy, Nursing Care, Peristomal Area

Giriş

Stoma türlerinden ürostomi, mesane kanseri tedavisinde radikal sistektomi sonrası uygulanan ve hastaların idrar akışını sağlamak için karın bölgesine açılan bir üriner diversiyon türüdür. Ürostomili bireyler, stomayı yönetmek için gereken bilgi ve

beceri edinme kaygısı, sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerinin bozulması, beden imajı algısında olumsuzluklar, depresyon ve sosyal işlevlerde zorluklar gibi çeşitli fiziksel ve psikososyal sorunlarla karşılaşmaktadır (1). Stomalı hastaların bakımı, yüksek düzeyde beceri ve güvene dayalı bir ilişki gerektirir.

Cite this article as: Koca R, Dikmen Aydın Y. Peristomal Alanda Yarası Olan Ürostomili Hastanın Watson'ın İnsan Bakım Modeline Göre Hazırlanan Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):83-87. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1895024>

*Bu çalışma, 6-9 Kasım 2025 tarihleri arasında düzenlenen 6. Uluslararası ve 14. Ulusal Türk Cerrahi ve Ameliyathane Hemşireleri Kongresi'nde e-poster olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/ Correspondence Address: Yeşim Dikmen Aydın, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Başbüyük yolu cad. No:9/4/1 Adres kod: 34854, Maltepe, İstanbul; E-posta: ydikmen@marmara.edu.tr; R.K.: 0000-0001-5681-9240; Y.D.A.: 0000-0002-9300-6676

Geliş Tarihi/Received: 22.02.2026, Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2026, Çevrimiçi Yayın Tarihi/ Available Online Date: 27.08.2026



Bu bağlamda, stoma bakım hemşiresi gibi uzmanların sunduğu terapötik eğitim kritik bir öneme sahiptir. Stomalı bireylerin karşılaştıkları komplikasyonları önleme ve yönetiminde stoma hemşirelerinin rolü hayati önem taşımaktadır. Terapötik eğitim, hasta ve hemşire arasındaki güven ilişkisine dayanır ve hastalara stoma bakım becerilerini kazandırmayı, cerrahi kaynaklı stresi azaltmayı ve günlük yaşam aktivitelerini yönetmede yeterliliklerini arttırmayı hedeflemektedir (2).

Jean Watson, İnsan Bakımı Kuramı (İBK) ile hemşireliğin özünün bakım olduğunu vurgulamış; mesleğin eğitim ile uygulama alanlarında hümanist ve etik duyarlılıkla yürütülmesini amaçlamıştır. (3). İnsan Bakımı Modeli (MHC), bilim ve sanatın birleşimini içeren manevi bakıma odaklanır ve hemşireliğin özünün bakım olduğunu belirtmektedir. Hemşireler, kişilerarası bakım sürecinde iyileştirme süreçlerini kullanarak bakım sağlar ve bireylerin bilişsel, sezgisel ve duyuşsal yönlerine odaklanmaktadır. Bu yaklaşım, bakımın sadece invaziv prosedürlerden ibaret olmadığını, aynı zamanda bireyi ruhsal olarak tanımayı ve doğru algılamayı içermektedir (3,4). Watson'ın modeli, terapötik ilişkiyi vurgulayarak hemşirelerin bireylerle derin, anlamlı ve şifa verici bir bağlantı kurmalarını sağlamaktadır. Bu terapötik ilişki, hemşirenin bireyin tüm yönlerine hitap ederek bakımın insancıl ve bütüncül bir şekilde sunulmasına olanak tanımaktadır. Böylece, hemşireler bakım sırasında bireylerin fiziksel, zihinsel ve ruhsal ihtiyaçlarını karşılayarak, onların genel iyilik halini artırmayı hedeflemektedir (4).

Ürostomili bireylerde, stoma adaptörünün uygun büyüklükte açılmaması maserasyona yol açabilmekte ve idrar, enzim içermediğinden, sürekli temas nedeniyle sıklıkla nemle ilişkili cilt hasarına neden olabilmektedir (5). Ayrıca, psödoarıköz lezyonlar, ürostomili hastalarda sık görülen iyi huylu bir komplikasyon olup, kronik idrar temasına maruz kalan peristomal ciltte beyaz, gri veya ten renginde lezyonlar olarak ortaya çıkmaktadır (5). Bu olguda, ürostomili bireyin stoma çevresinde nemle ilişkili deri hasarı ile başlayıp psödoarıköz lezyon gelişimi ve peristomal alanda düzensiz yara oluşumu gözlenmiştir. Çalışmada, bu hastanın yara yönetimi süreci, Watson'ın İnsan Bakım Modeli'nin on iyileştirme süreci çerçevesinde ele alınmış ve hasta bakımına yönelik hemşirelik uygulamalarının paylaşılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Hasta, 74 yaşında, evli ve çocuk sahibi bir erkektir. 25.05.2018 tarihinde hematüri şikayetiyle hastaneye başvurmuş ve mesane tümörü tanısı konmuştur. 27.05.2018 tarihinde radikal sistektomi ameliyatı olmuştur. Ameliyat öncesi ve sonrası eğitim verilen hastanın, birkaç kez peristomal alanda nemle ilişkili cilt hasarı sıyrık seklinde oluşmuş ve tedavisi sağlanmıştı. 06.06.2024 tarihinde hasta üroloji polikliniğine başvurusu sırasında birden fazla komplikasyonun eşzamanlı olarak bulunduğu

görülmüş ve bu doğrultuda stoma ve yara bakım hemşirelerine yönlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede, ürostomide idrarın ciltle temasını önlemek amacıyla hekim tarafından Foley kateter uygulandığı, kateter üzerine kâğıt havlu yerleştirildiği; hastada ağrı, stoma çevresinde Foley kateter etrafından yoğun idrar sızıntısı, torba/adaptör sisteminin yerleştirilememesi, psödoarıköz lezyonlar ve neme bağlı düzensiz, sirküler peristomal cilt yaralanmaları olduğu saptanmıştır (Resim 1). Bu doğrultuda, hastaya yönelik bakım sürecinin planlanması ve sürdürülmesi amacıyla takip altına alınmıştır.



Resim 1. Hastadaki yaranın ve peristomal alanın ilk başvuru sırasındaki görünümü

Birinci hafta

Bakım yaklaşımının ilk aşamasında, hastanın fiziksel konforunu ve cilt bütünlüğünü korumayı amaçlayan bütüncül bir bakım anlayışı doğrultusunda, stoma çevresinde yapıştırıcı amacıyla uygun olmayan şekilde kullanıldığı belirlenen stoma pasta kalıntıları değerlendirilmiştir. Aseptik ilkelere uygun olarak, peristomal cilde travma oluşturmada ve irritasyonu artırmadan, nazikçe temizleme mendilleri yardımıyla bu kalıntılar dikkatlice temizlenmiş; hasta ile terapötik iletişim sürdürülerek bakım sürecine aktif katılımı desteklenmiştir (Resim 2).



Resim 2. Yaranın peristomal alan temizlendikten sonraki hali

Bakım yaklaşımının ikinci aşamasında, disiplinler arası iş birliği ve hastanın güvenliğini önceleyen bir bakım anlayışı doğrultusunda hekim ile birlikte değerlendirme yapılmıştır. Foley kateterin stoma çevresinden idrar sızıntısına neden olduğu ve işlevsel olmadığı belirlenerek, hastanın konforunu artırmak ve cilt bütünlüğünü korumak amacıyla kateter çıkarılmıştır. Stoma çevresinde bulunan psödovariköz lezyonlar, kanama riskini azaltmak ve iyileşmeyi desteklemek amacıyla gümüş nitrat ile koterize edilmiştir (Resim 3). Ardından peristomal alandaki yara bölgeleri nazikçe temizlenip kurulanmış; cilt bütünlüğünün korunması ve nemle ilişkili hasarın önlenmesi amacıyla, cilt koruyucu bariyer solüsyon aplikatör kullanılarak uygulanmıştır (Resim 4). Bu süreçte hastayla terapötik iletişim sürdürülerek bakım uygulamaları hakkında bilgilendirme yapılmış ve bakım sürecine aktif katılımı desteklenmiştir.



Resim 3. Yaranın gümüş nitrat ile koterize edilmiş hali



Resim 4. Yaranın temizlenip cilt koruyucu bariyer kullanılması

İkinci hafta

Bakım sürecinin ikinci haftasında peristomal alan ayrıntılı olarak yeniden değerlendirilmiş ve mevcut cilt bütünlüğünü korumaya yönelik bakım planı sürdürülmüştür. Bu doğrultuda, nem kontrolünün sağlanması ve cilt hasarının ilerlemesinin önlenmesi amacıyla stoma pudrası uygulanmış, ardından cilt koruyucu bariyer ile peristomal alan koruma altına alınmıştır. Uygulamalar sonrasında peristomal alandaki yara uygun hidrokolloid örtü ile kapatılarak bakım devam ettirilmiş; yapılan izlemde yara alanında kısmi iyileşme sağlandığı gözlenmiştir (Resim 5).



Resim 5. İkinci hafta bakımında peristomal alandaki kısmi iyileşme

Üçüncü hafta

Bakım sürecinin üçüncü haftasında peristomal alan yeniden değerlendirilmiş ve yara bakımının sürdürülmesine karar verilmiştir. Bu doğrultuda, peristomal alandaki yara yalnızca hidrokolloid örtü ile kapatılarak bakım uygulanmış ve izlem sonucunda yara alanında tam iyileşme sağlandığı gözlenmiştir (Resim 6). Ancak peristomal ciltte maserasyonun devam etmesi nedeniyle, cilt bütünlüğünün korunması amacıyla hastaya günlük cilt koruyucu sprej kullanması ve bakım sıklığını iki günde bir olacak şekilde düzenlemesi önerilmiş; bu öneriler doğrultusunda hasta haftalık aralıklarla izlenmeye devam edilmiştir.



Resim 6. Üçüncü hafta bakımında peristomal alanda tam iyileşme.

Watson'un İnsan Bakım Modeli'nin İyileştirme Süreçleri ile Peristomal Alanda Yara Yönetimi

Watson'un İnsan Bakım Modeli, hemşirelik bakımında bireyin yalnızca fiziksel gereksinimlerine değil; duygusal, sosyal ve spiritüel boyutlarına da odaklanan bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır. Modelin temelini oluşturan iyileştirici süreçler, insan onurunun korunması, güvene dayalı terapötik ilişkinin kurulması ve iyileştirici bir çevrenin oluşturulmasını vurgulamaktadır. Peristomal yara yönetimi gibi uzun süreli ve karmaşık bakım gereksinimleri olan durumlarda, hastanın bakım sürecine aktif katılımının desteklenmesi, umut ve

güven duygusunun güçlendirilmesi ve bakımın etik-hümanist bir çerçevede sürdürülmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle, söz konusu olguda peristomal alanda gelişen yara yönetimi sürecinde, Watson'un İnsan Bakım Modeli iyileştirici süreçleri doğrultusunda planlanan hemşirelik bakımının, hastanın iyileşme sürecini destekleyen etkili bir rehber olduğu değerlendirilmiştir (Tablo 1) (6).

Tablo 1. Watson'un İnsan Bakımı Kuramı Çerçevesinde Peristomal Yara Yönetimi

1. Hümanizm Değerler Sistemi-Adanmışlık
Bakım sürecinin başlangıcından itibaren birey ve bakım veren eşi etkin biçimde dinlenmiş, peristomal yara yönetimi sürecinde samimi, sabırlı ve anlayışlı bir yaklaşım benimsenmiştir. Ağrılı yara nedeniyle hastada gözlenen öfke ve kaygı empatik bir tutumla ele alınmış, bakım sırasında mahremiyete özen gösterilerek hastanın sakinleşmesi için gerekli süre tanınmıştır. Sürecin her aşaması hastaya ayrıntılı biçimde açıklanarak kendisini değerli hissetmesi ve güvene dayalı bir bakım ilişkisi kurulması hedeflenmiştir.
2. İnanç ve Umut Sağlama
Hastanın yara durumu ve iyileşme sürecine ilişkin soru sorması desteklenmiş, duygu ve düşüncelerini ifade etmesi teşvik edilmiştir. Bakım önerilerine uyumun iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyeceği vurgulanarak hastanın umut duygusu güçlendirilmiştir.
3. Kendine ve Başkalarına Duyarlı Olmak
Hastanın kaygı ve korkularını ifade etmesine olanak sağlanmış; genel durumu, gereksinimleri ve beklentileri herhangi bir yargıda bulunulmaksızın değerlendirilmiştir. Bu süreçte hemşirenin öz farkındalığı ve duyarlılığı bakımın niteliğini desteklemiştir.
4. Yardımsever-Güven Verici İlişkinin Geliştirilmesi
Bakım sürecine hastanın bakım veren eşi de dâhil edilerek iş birliği desteklenmiş, bakım vericiye gerekli eğitimler verilmiştir. Süreç boyunca hasta ve bakım verenin istek ve beklentilerine saygı gösterilerek güven temelli bir ilişki sürdürülmüştür.
5. Duyguların İfade Edilmesi ve Yönetimi
Yara bakımı sırasında hastanın yaşadığı kaygı ve korkular ele alınmış, hemşire tarafından empatik bir yaklaşımla duygusal destek sağlanmıştır. Hastanın duygularını açıkça ifade etmesi teşvik edilerek psikolojik rahatlama hedeflenmiştir.
6. Sistematik ve Bilimsel Problem Çözme
Peristomal yara yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar esas alınmış; gümüş nitrat kullanımı, uygun yara bakım ürünlerinin seçimi ve bakım planlarının düzenli uygulanması ile iyileşme süreci sistematik olarak yönetilmiştir.
7. Öğrenme-Öğretme İlişkisi
Hastanın ve bakım verenin yara ve stoma bakımına ilişkin bilgi ve beceri düzeyi değerlendirilmiş, gereksinimlere uygun eğitimler verilmiştir. Eğitim süreci, bireyin öz bakım becerilerini güçlendirmeyi hedeflemiştir.
8. Çevresel ve Sıkıntı Veren Faktörleri Düzenleme
Peristomal yara bakımında hijyenik koşullar sağlanmış, yara alanı uygun solüsyonlarla steril şekilde temizlenmiştir. Bakım ortamı hastanın fiziksel ve psikolojik rahatlığını destekleyecek biçimde düzenlenmiştir.
9. Temel İnsani İhtiyaçların Karşılanması
Hastanın fiziksel, psikolojik ve sosyal gereksinimleri değerlendirilmiş; stoma ile ilişkili günlük yaşam engelleri konusunda bilgilendirme yapılmıştır. Bakım sürecinde hastanın kendisini güvende ve rahat hissetmesi sağlanmıştır.
10. Fenomenolojik Varoluş
Hastanın yara bakım sürecine ilişkin yaşantıları ve deneyimleri dikkate alınmış; yaşam kalitesini artırmaya yönelik beslenme önerileri, uyku hijyeni eğitimi ve sosyal yaşamına uygun egzersiz planlamaları yapılmıştır. Hastanın bakım sürecine uyum göstermesi ile olumlu sonuçlar elde edilmiş, hasta memnuniyetini ifade etmiştir.

Tartışma

Ürostomi ile yaşayan bireyler, sürekli idrar akışı nedeniyle stoma ve peristomal cilt bakımında önemli güçlüklerle karşılaşabilmektedir. Özellikle idrarın ciltle teması, uygun olmayan torba/adaptör kullanımı ve bakım sıklığının yetersizliği, peristomal cilt komplikasyonlarının gelişme riskini artırmaktadır. Bu durum yalnızca fiziksel sorunlara yol açmakla kalmayıp, bireyin yaşam kalitesini, beden imajını, özgüvenini ve sosyal yaşama katılımını da olumsuz yönde etkilemektedir. Ürostomili hastalarda bakım sürecinin karmaşıklığı, bireyin öz bakım becerilerinin yeterliliğini zorlayabilmekte; ağrı, sızıntı, koku ve cilt hasarı gibi sorunlar bakım yükünü artırarak hasta ve bakım veren üzerinde psikososyal stres oluşturabilmektedir. Bu nedenle ürostomi bakımında, kanıta dayalı uygulamalarla birlikte bireyin gereksinimlerini merkeze alan, eğitimi, destekleyici iletişimi ve bütüncül hemşirelik yaklaşımını içeren sistematik bir bakım süreci büyük önem taşımaktadır (7, 8).

Jean Watson'ın İnsan Bakım Modeli (İBM), hemşirelik bakımında bireyin fiziksel, duygusal ve psikososyal gereksinimlerini bütüncül bir yaklaşımla ele alarak bakımın niteliğini artırmayı amaçlayan kuramsal bir çerçeve sunmaktadır. Küçükçüçlü ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Alzheimer hastalarına bakım veren aile üyelerinin deneyimleri İBM çerçevesinde incelenmiş ve bu modelin sağlık profesyonelleri tarafından planlanan hemşirelik girişimlerinde kullanılmasının yararlı olabileceği ortaya konmuştur (9). Benzer şekilde, Arslan- Özkan ve ark. infertil kadınlara İBM'ye dayalı olarak sunulan hemşirelik bakımının, bireylerin öz yeterlilik ve uyum düzeylerini artırarak infertilitenin olumsuz etkilerini azalttığını bildirmişlerdir (10). Akatın, pediatri hemşirelerinin ağrı yönetiminde İBM temelli girişimlerinin, kanıta dayalı uygulamaların benimsenmesini desteklediğini ve hasta sonuçlarını iyileştirdiğini göstermiştir (11). Tektaş, tarafından yapılan çalışmada ise intrauterin kayıp yaşamış gebe kadınlarda İBM'ye dayalı bakımın, anksiyete, depresyon ve umutsuzluk düzeylerini azaltarak prenatal bağlanmayı artırdığı saptanmıştır (12). Son olarak, Erbay ve ark, İBM temelli bakımın hipertansif atak yaşayan hastalarda tedaviye uyum, hasta güvenliği ve hasta memnuniyetini artırdığını ifade etmişlerdir (13).

Watson'ın İnsan Bakımı Kuramı; şefkat, sevgi, güven ve saygı gibi temel insani değerleri merkeze alan ve özellikle kronik hastalıkların bakımında uzun yıllardır kullanılan kuramsal bir yaklaşımdır. Bu kuram, hastalık semptomlarına bağlı gelişen olumsuz duyguların azaltılmasında, bireyin hastalıkla baş etme ve hastalığa uyum sürecinin desteklenmesinde hemşirelik bakımının özünü oluşturmaktadır. Kuramın iyileştirici "caritas" süreçleri, hasta memnuniyetini artırmanın yanı sıra manevi ve bütüncül bakımın sunulmasına olanak tanıyarak hemşirelik uygulamalarına farklı bir perspektif kazandırmaktadır. Bu olgu çalışmasında, ürostomili bir hastanın peristomal alandaki yara yönetimi Watson'ın İnsan Bakımı Kuramı doğrultusunda ele

alınmış; yara iyileşme süreci sistematik olarak desteklenmiş ve izlenmiştir. Ayrıca, kurama dayalı terapötik yaklaşımlar aracılığıyla hastada olumlu bakım sonuçları elde edilmiş, stoma ile yaşam sürecini kabullenme ve etkili baş etme stratejilerinin geliştirilmesi desteklenmiştir.

Sonuç ve Öneriler

Watson'un İnsan Bakımı Modeli, ürostomili bireylerde peristomal yara yönetiminde etkili bir kuramsal rehber sunmakta; hastaların fiziksel, duygusal ve spiritüel gereksinimlerini bütüncül bir yaklaşımla ele almayı amaçlamaktadır. Hemşireler, bu model doğrultusunda bakım sürecini planlayıp yöneterek hastaların genel iyilik hâlini ve bakım sonuçlarını iyileştirmeyi hedeflemektedir. Bu olgu çalışmasında, Watson'un İnsan Bakımı Modeli'nin iyileştirici süreçleri temel alınarak ürostomili bir hastanın peristomal yara yönetiminde olumlu ve başarılı bakım sonuçları elde edilmiştir. Bu doğrultuda, Watson'un İnsan Bakımı Modeli'nin hemşirelik bakımının kavramsal çerçevesinin oluşturulmasında rehber olarak kullanılması ve stomalı bireylerin bakımında uygulanarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) tarafından yürütülen 2224-B Yurt İçi Bilimsel Etkinliklere Katılımı Destekleme Programı kapsamında desteklenmiştir.

Yazar Katkıları: Fikir - RK, YDA; Tasarım - RK, YDA; Denetleme - RK, YDA; Veri Toplama/ İşleme: RK, YDA; Analiz ve Yorum- RK, YDA; Literatür Taraması - RK, YDA; Yazıyı Yazan - RK, YDA; Eleştirel İnceleme - RK, YDA

Kaynaklar

1. Pazar B, Yava A, Başal Ş. Health-related quality of life in persons living with a urostomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2015 May-Jun;42(3):264-70. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000110>.
2. Koca R, Gürkan A. Stoma planlanan hastada ameliyat öncesi bakım. *Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics* 2024; 10(1):16-22.
3. Akın Korhan E. Watson'un İnsan Bakım Modeli: Bir Sistematik Derleme. *SAUSHD.* 2019;2(2):46-68. <https://izlik.org/JA38CT43DS>
4. Arslan-Özkan İ, Okumuş H. Bakım Ve İyileşmenin Kesiştiği Bir Model: Watson'ın İnsan Bakım Modeli. *HEMARGE Dergisi.* 2012;14(2):61-72. <https://doi.org/10.69487/hemarge.695455>
5. Denti FC, Guerra E, Caroppo F, Abruzzese P, Alessi F, Barone F, et al. Exploring the impact of a structured educational approach on peristomal skin complications: An interim analysis. *Healthcare.* 2024;12(18):1805. <https://doi.org/10.3390/healthcare12181805>.
6. Arslan-Ozkan I, Okumus H, Buldukoglu K, Watson J. A case study based on Watson's theory of human caring: being an infertile woman in Turkey. *Nurs Sci Q.* 2013;26(4):352-359. <https://doi.org/10.1177/0894318413500346>
7. Erwin-Toth P, Thompson SJ, Davis JS. Factors impacting the quality of life of people with an ostomy in North America: results from the Dialogue Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2012;39(4):417-424. <https://doi.org/10.1097/WON.0b013e318259c441>.
8. Salvadalena G. Incidence of complications of the stoma and peristomal skin among individuals with colostomy, ileostomy, and urostomy: a systematic review. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2008;35(6):596-609. <https://doi.org/10.1097/01.WON.0000341473.86932.89>.
9. Küçükçüçlü Ö, Şentürk SG, Söylemez BA. Alzheimer Hastalığı Olan Bireye Bakım Veren Aile Üyelerinin Bakım Verme Sürecindeki Deneyimleri. *DEUHFED.* 2017;10(2):68-78. <https://izlik.org/JA42JL57MR>
10. Arslan-Özkan İ, Okumuş H, Buldukoğlu K. A randomized controlled trial of the effects of nursing care based on Watson's Theory of Human Caring on distress, self-efficacy and adjustment in infertile women. *J Adv Nurs.* 2014 Aug;70(8):1801-12. <https://doi.org/10.1111/jan.12338>.
11. Akatın Y. Watson'ın bakım teorisine temellendirilmiş hemşirelik girişimlerinin, pediatri hemşirelerinin ağrı yönetiminde kanıt dayalı önerilere uyumlarına ve hasta sonuçlarına etkisi [Yayınlanmamış Tez]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017.
12. Tektaş P. Watson insan bakım modeline temellendirilmiş hemşirelik bakımının gebelik kaybı yaşayan gebelerin ruh sağlığına etkisi [Yayınlanmamış Tez]. İzmir: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2015.
13. Erbay Ö, Yıldırım Y, Fadiloğlu Ç, Aykar FŞ. Hipertansif Atak Yaşayan Hastalara Watson'ın İnsan Bakım Modeli Kullanılarak Uygulanan Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu. *Kardiyovask Hemsirelik Derg.* 2018;9(19):82-88. <https://doi.org/10.5543/khd.2018.41275>.

Beyin–Davranış İlişkisini Anlamak: Nörogörüntüleme, Elektrofizyoloji ve Nöromodülasyon Perspektifi

Understanding the Brain–Behavior Relationship: A Neuroimaging, Electrophysiology, and Neuromodulation Perspective

Bernis Sütçübaşı

¹Acıbadem Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
¹Acıbadem University, Faculty of Human and Social Sciences, Department of Psychology, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş: Bu derleme, nöropsikolojide beyin–davranış ilişkisini anlamaya yönelik başlıca yöntemleri bütüncül bir çerçevede ele almaktadır. Tarihsel olarak lokalize beyin hasarlarının incelenmesiyle başlayan yaklaşım, günümüzde yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme, elektrofizyolojik ölçümler ve invazif olmayan beyin uyarımı tekniklerinin katkısıyla önemli ölçüde genişlemiştir. Yapısal nörogörüntüleme, afazi ve diğer bilişsel bozukluklarda lezyonların konum ve yaygınlığını belirleyerek, bilişsel işlevlerin nöroanatomik temellerini aydınlatmaya olanak tanır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) dinlenim ve görev koşullarında aktivite gösteren bölgeleri yüksek uzamsal çözünürlükle haritalayan bir tekniktir; hızlı sekanslar, standart ön işleme ve istatistiksel yazılımlar ile desteklenmektedir. Bununla birlikte hareket artefaktlarına yüksek duyarlılık, hemodinamik yanıtın gecikmesi ve sınırlı zamansal çözünürlük yöntemin başlıca kısıtlılıklarını oluşturur. Elektrofizyolojik yöntemler ise nöral aktiviteyi doğrudan ve milisaniye düzeyinde kaydederek bilişsel süreçlerin zamanlamasını yüksek doğrulukla ortaya koyar. fMRG ile birlikte kullanıldığında uzamsal ve zamansal bilgiyi tamamlayıcı biçimde bütünleyerek beyin işlevlerinin çok boyutlu ve daha güvenilir bir karakterizasyonunu sağlarlar. İnvazif olmayan beyin uyarımı, kortikal uyarılabilirliği modüle ederek beyin ve davranış ilişkisinde nedensel çıkarımlar yapılmasına olanak tanır ve klinik uygulamalarda (ör. depresyon tedavisi, inme rehabilitasyonu) hedefe yönelik müdahaleleri mümkün kılar.

Sonuç: Lezyon çalışmaları, nörogörüntüleme, elektrofizyoloji ve nöromodülasyonun bir arada ve yöntemsel olarak titiz biçimde kullanımı, beynin dinamik ve bütünlük işleyişinin çok boyutlu biçimde anlaşılmasına güçlü bir temel sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Nöropsikoloji, nörogörüntüleme, elektrofizyoloji, invazif olmayan beyin uyarımı, beyin hasarı.

ABSTRACT

Introduction: This review provides a comprehensive overview of the principal methods used to investigate the brain–behavior relationship in neuropsychology. Historically, this approach originated with the examination of localized brain lesions and has since expanded considerably through the integration of structural and functional neuroimaging, electrophysiological measurements, and non-invasive brain stimulation techniques. Structural neuroimaging enables the identification of lesion location and extent in conditions such as aphasia and other cognitive disorders, thereby elucidating the neuroanatomical foundations of cognitive functions. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a technique that maps brain regions activated during resting state and task conditions with high spatial resolution, supported by fast imaging sequences, standardized preprocessing pipelines, and robust statistical software. However, its main limitations include high sensitivity to motion artifacts, the hemodynamic response delay, and restricted temporal resolution. Electrophysiological methods, in contrast, record neural activity directly with millisecond precision, providing detailed insights into the temporal dynamics of cognitive processes. When combined with fMRI, they allow for the complementary integration of spatial and temporal information, offering a multidimensional and more reliable characterization of brain function. Non-invasive brain stimulation techniques modulate cortical excitability, enabling causal inferences about the relationship between brain and behavior, while also supporting targeted interventions in clinical contexts such as depression treatment and stroke rehabilitation.

Conclusion: The combined and methodologically rigorous use of lesion studies, neuroimaging, electrophysiology, and neuromodulation provides a powerful foundation for understanding the brain’s dynamic and integrated functioning in a multidimensional manner.

Keywords: Neuropsychology, neuroimaging, electrophysiology, non-invasive brain stimulation, brain injury.

Cite this article as: Sütçübaşı B. Beyin–Davranış İlişkisini Anlamak: Nörogörüntüleme, Elektrofizyoloji ve Nöromodülasyon Perspektifi. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):88–98.
<https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1822888>.

Giriş

Bu makalede, beyin yapısı ile işlevi arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılan yöntemlerin geniş bir yelpazesi tanıtılacaktır. Nöropsikoloji; psikiyatriden nörolojiye, farmakolojiden psikolojiye kadar uzanan geniş bir disiplindir ve bu nedenle araştırma yöntemleri de oldukça çeşitlidir. Alanın erken dönemlerinde beyin hasarı olan hastalarla yürütülen çalışmalar ve elektrofizyolojik yöntemler daha yaygınken, son yıllarda in vivo nörogörüntüleme tekniklerindeki hızlı ilerlemeler bu alanı dönüştürmüştür. Bu gelişmeler, beyin bölgeleri ile bilişsel süreçler arasındaki ilişkilerin, “sağlıklı” ya da “normal” bireylerde görev sırasındaki beyin aktivitesinin incelenmesi yoluyla araştırılmasına imkân tanımış; böylece alana önemli katkılar sağlamıştır. Sonuç olarak, beyin işlevlerini anlamaya yönelik araçların çeşitliliği artmış ve beyindeki işlevsel değişimleri daha derinlemesine kavramamıza olanak doğmuştur. Nöropsikoloji, keskin ve tek bir deneyle teoriyi kökten değiştiren bulguların nadir olduğu bir alandır. Çoğu zaman araştırmacılar, farklı yaklaşımlardan elde edilen sonuçları bir araya getirerek önce kavramsal çerçeveler, ardından da teoriler geliştirirler. Beyin ve davranış arasındaki ilişkiyi incelemek için çeşitli yöntemler kullanılmakta; bu sayede beyin hasarı, uyarılması, etkinliği ve anatomisi ile davranış arasındaki karmaşık bağlantılar anlaşılabilir. Başlıca yöntemler şunlardır:

- Lokalize beyin hasarı bulunan vakaların incelenmesi,
- Cerrahi müdahale geçirmiş bireylerin değerlendirilmesi,
- Sağlıklı bireyler üzerinde yürütülen deneysel psikoloji çalışmaları,
- Elektrofizyolojik yöntemlerle hem sağlıklı hem de beyin hasarlı bireylerin beyinlerinin incelenmesi,
- İnvazif olmayan beyin uyarımı yöntemleriyle hem sağlıklı hem de beyin hasarlı bireylerin beyinlerinin incelenmesi,
- Yapısal ve işlevsel nörogörüntüleme yöntemleriyle hem sağlıklı hem de beyin hasarlı bireylerin beyinlerinin incelenmesi.

Bu yöntemler, beyindeki yapısal ve işlevsel değişiklikleri anlamak için önemli araştırma alanları olmuştur, nöropsikoloji alanında büyük katkılar sağlamış ve halen aktif olarak kullanılmaktadır. Beyin hastalıklarının tanısı ve tedavisi, beyin aktivitesinin ölçülmesi ve beyin uyarımı gibi alanlarda bu yöntemlerin kullanımı, nöropsikoloji alanında önemli sonuçların elde edilmesini sağlamaktadır.

Beyin Hasarları

Henüz elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme yöntemlerinin geliştirilmediği nöropsikolojinin erken yıllarında, beyin ve davranış ilişkisini açıklamaya yardımcı olan en ilginç sonuçlar lokalize beyin hasarları aracılığıyla elde edilmiştir. Bu alanın en erken örneklerinden biri 1861 yılında, Fransız nörolog Paul Broca tarafından, konuşma yetisinin motor bileşenlerini kaybetmiş bir hastanın vefatının ardından sol frontal korteksinin

bir bölümünde hasar olduğunu keşfetmesiyle gerçekleşmiştir (1). Benzer şekilde, diğer konuşma kaybı olan hastalarda da sonradan Broca olarak adlandırılan bölgede ve çevresinde hasar gözlenmiştir. Broca bölgesinin keşfi, bölgenin işlevlerinin tam olarak keşfedilmesi için daha fazla araştırma gerekmesine rağmen, beyin bölgelerinin farklı işlevlere sahip olduğunu gösteren bir devrim niteliği taşımaktadır.

Beyin dokusu, tümör çıkarılması gibi tıbbi nedenlerle veya kazalar sonucu da zarar görebilir. Örneğin, korpus kallozumda yaratılan lezyonlar epilepsi tedavisi için kullanılan yöntemlerden biridir. Demiryolu işçisi olarak çalışan Phineas Gage’in, patlama sonucu prefrontal korteksinin büyük bir kısmının demir bir çubuk tarafından hasarlanması, prefrontal korteksin işlevlerini anlamamıza önemli bir katkı sağlamıştır. O zamanlardan günümüze, beyin hasarlarıyla ilişkili birçok davranış bozukluğu rapor edilmiştir, örneğin yüzleri tanıyamama (propagnozi), hareketi algılayamama (akinetopsi), dikkatin görme alanının bir kısmına yönlendirilememesi (yarımekansal ihmal), motivasyon ve duygu eksikliği (apati), bellek bozuklukları (amnezi) gibi davranışsal değişiklikler bunlar içerisinde sayılabilir.

Beyin hasarlarının etkisi derindir ve beynin bir bölümünde hasar olduğunda zihnimizin bir parçasını kaybetmiş gibi hissederiz. Beyin ve davranış ilişkisine işaret eden en çarpıcı bulgular çoğunlukla beyin hasarı olan insanlardan elde edilmesine rağmen, bu bilgilerin önemli sınırlılıkları vardır. Öncelikle, çok az sayıda hastada yalnızca tek bir beyin bölgesini etkileyen izole lezyon bulunur. Ayrıca her bireyin beyin hasarı modeli birbirinden farklıdır, hasarın etkilerinin davranışsal telafisi hastalar arasında farklar gösterebilmektedir ve hasarların davranış ile ilişkisini genellemek zordur. Bu sınırlılıkları aşmak için, beyin hasarı çalışmalarının daha kontrollü ve yaygın bir versiyonu laboratuvar hayvanlarında lokalize lezyonların oluşturulmasına dayanır. Araştırmacılar, hedeflenen beyin bölgesini çıkarmak (ablasyon) ya da o bölgede lezyon oluşturmak amacıyla stereotaktik aygıtlar kullanarak elektrotları beyne hassas bir şekilde yerleştirirler. Tüm beynine ait stereotaktik atlaslardan yararlanılır; kafatasındaki uzamsal koordinatlara göre elektrot hedef bölgeye yönlendirilir. Bu işlem için deney hayvanı anestezi altında tutulur, kafatasına küçük bir delik açılır, elektrot hedefe konumlandırılır ve yeterli şiddette elektrik akımı uygulanarak lezyon oluşturulur. Deneyin sonunda, hayvanın beyni çıkarılır; doku kesitleri boyanarak lezyonun gerçek konumu histolojik olarak doğrulanır. Böylece, belirli beyin bölgelerinin işlevleri nedensel olarak sınanabilir ve beyin-davranış ilişkisi daha güvenilir bir biçimde çözümlenebilir. Örneğin, araştırmacılar hipotalamusun işlevlerini anlamak için bu bölgenin belirli kısımlarında lezyonlar oluşturarak yeme ve içme davranışındaki değişimleri inceleyebilirler. Elektriksel lezyon oluşturma, uygulandığı bölgedeki nöron gövdelerine ve bu bölgeden geçen aksonlara zarar veren invazif bir tekniktir. Günümüzde ise, daha az invazif ve daha seçici yöntemler tercih edilmektedir. Örneğin, aksonları etkilemeden nöronları kalıcı

olarak ortadan kaldıran ya da geçici olarak işlevsizleştiren kimyasal enjeksiyonlar kullanılabilir. Ayrıca, belirli sinaps tiplerini hedef alarak geçişi bloke eden kimyasal ajanlar da devreleri seçici biçimde devre dışı bırakmak için uygulanabilir. Bunun yanı sıra, genetik yaklaşımlar aracılığıyla hedef genlerde düzenleme yaparak belirli hücre tiplerinin ya da reseptörlerin işlevini modüle etmek de mümkündür.

Daha kontrollü bir araştırma ortamı sağlamalarına rağmen, hayvanlarla yapılan çalışma sonuçlarının doğrudan insanlara uygulanabilirliğinde bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bu nedenle, hayvan deneylerinden elde edilen sonuçların insanlar üzerindeki etkilerini anlamak için insan deneyleri ve klinik çalışmaların da önemli olduğunu unutmamak gerekir.

Elektrofizyolojik Yöntemler

Elektrofizyolojik yöntemler, sinir sisteminin elektriksel etkinliğini doğrudan ölçen ve beyin- davranış ilişkisini yüksek zaman çözünürlüğüyle incelememize olanak veren teknikler bütünüdür. Bu yöntemler, hücre düzeyinden tüm beyin ölçeğine kadar farklı mekânsal çözünürlüklerde veri sağlar. Başlıca elektrofizyolojik teknikler arasında kafa derisinden yüzey ölçümleri yapan elektroensefalografi (EEG), manyetik alan temelli ölçümler sunan magnetoensefalografi (MEG), beyin sapı ve kortikal işitsel / görsel / somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller, tek nöron ve çoklu birim kayıtları (single-unit/ multi-unit), alan potansiyelleri (LFP), intrakraniyal EEG (iEEG; ör. ECoG ve derin elektrot kayıtları), beyin sapı potansiyelleri ve elektrookülografi (EOG) gibi yardımcı kayıtlar yer alır.

Beyin Aktivitesinin Elektriksel Kaydı: Elektroensefalogram (EEG)

Beynin işleyişini incelemek için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri, nöronların elektriksel aktivitesinin kaydedildiği elektroensefalogramdır (EEG). EEG, kafa derisine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla serebral korteksin yüzeyine dik uzanan piramidal nöronların senkronize postsinaptik potansiyellerin kafa yüzeyinden kaydedilmesine dayanır. 1924'te Avusturyalı psikiyatrist Hans Berger, metal elektrotlar kullanarak insan beyninin elektriksel aktivitesinin kaydedilebileceğini göstermiş ve yöntemin öncülüğünü yapmıştır (2).

EEG, düşük uzamsal çözünürlüğüne karşın, yüksek zamansal çözünürlüğü, nöral aktiviteyi doğrudan ve invazif olmayan bir şekilde kaydetmeye imkan sağlaması, kullanım kolaylığı ve görece düşük maliyeti nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Klinik uygulamalarda epilepsi tanısı ve uykuya ilişkili bozuklukların saptanmasında temel bir araçtır. Araştırma alanında ise bilişsel işlevlerin ve bu işlevlerin nöral temellerinin incelenmesinde, olaya ilişkin potansiyeller (OİP), salınım bantları (delta, teta, alfa, beta, gamma), bağlantısallık ve kaynak kestirimi analizleriyle önemli katkılar sunar.

Beyindeki elektriksel aktivite, meninksler, beyin omurilik sıvısı, kan, kafatası ve kafa derisi gibi farklı dokulardan geçerek pasif biçimde elektrotlara iletilir, bu nedenle elektriksel aktiviteyi kafa yüzeyinden kaydetmek mümkündür. Tarihsel olarak kafa derisinin hemen altına yerleştirilen küçük iğne elektrotlar kullanılmışken, günümüzde iletken jel veya tuzlu çözelti ile kullanılan yüzey elektrotları aynı ölçüde etkili ve daha konforludur. Elektrotlar aracılığıyla kaydedilen voltajlar, beyindeki milyonlarca nöronun senkronize etkinliğinin toplamını yansıtır. Bu nedenle, uzamsal dağılımı anlamak için farklı konumlara yerleştirilmiş çok sayıda kanal eşzamanlı olarak kaydedilir. Bununla birlikte, derindeki subkortikal yapıların aktivitesini EEG ile değerlendirmek güçtür; çünkü elektriksel sinyal beyin sıvısı, zarlar, kafatası ve deri boyunca ilerlerken belirgin biçimde zayıflar ve yayılır. Ayrıca, yüzey elektrotlarına referans oluşturmak üzere başın elektriksel olarak görece “sessiz” bölgelerine referans elektrotlar yerleştirilir; yaygın yerleşimler arasında kulak arkasındaki mastoid çıkıntılar (A1, A2) ve kulak memesi bulunur.

Elektriksel aktivite, serebral korteksin hemen altındaki nöral yapılar tarafından üretilir ve bu üretimde en olası kaynak, korteksin 5. ve 6. tabakalarında yoğun olarak bulunan piramidal nöronlardır. Piramidal nöronlar, konik hücre gövdeleri ve geniş dentritik yapılarıyla korteksin tüm bölgelerinde yaygındır; kortikal nöronların yaklaşık %80'ini oluştururlar. Bu nedenle EEG sinyali büyük ölçüde piramidal nöronların postsinaptik potansiyellerine dayanır. Özellikle bu hücrelerin apikal dendritlerinin birbirine paralel ve korteks yüzeyine dik hizalanmış olması, çok sayıda nöronun benzer yönde ve eşzamanlı etkinliği sonucunda yüzeyde ölçülebilir potansiyel değişimleri yaratır (4). Paralel bir dizilime sahip olmayan diğer hücre tiplerinin EEG'ye katkısı ise görece sınırlıdır. Tek tek nöronların elektriksel katkısı ise çok küçüktür; elektrotlar tarafından saptanabilir genlikte bir sinyal elde edebilmek için binlerce, hatta yüz binlerce nöronun fazda (senkron) etkinlik göstermesi gerekir. Bu nedenle her bir elektrot, geniş bir nöronal dendrit topluluğunun toplam elektriksel aktivitesini ölçer. EEG'yi, İstanbul'un üzerine yerleştirilmiş bir mikrofonla trafik yoğunluğunu tek tek araçları ayırt etmeden, toplam gürültü düzeyinden kestirmeye benzetmek mümkündür.

Kayıtlanan ham EEG sinyali tipik olarak mikrovolt (μV) mertebesinde ve ortam gürültüsüne karşı oldukça kırılgandır. Bu sinyal, kayıt sistemine entegre yüksek giriş empedanslı, düşük gürültülü diferansiyel yükselteçlerle büyütülür. Ardından sinyal, analog-sayısal çeviriciyle örneklenir (ör. 250–1000 Hz veya daha yüksek), dijital olarak işlenir ve grafik kaydedicide ya da bilgisayar ekranında dalga biçimleri halinde görüntülenir. Böylece yüzeyden elde edilen zayıf potansiyeller, yorumlanabilir ve analiz edilebilir bir formata dönüştürülür.

EEG, fMRG'ye kıyasla katılımcı konforu açısından daha esnek bir ölçüm ortamı sunmasına karşın, hareket ve fizyolojik

kaynaklı artefaktlara karşı yüksek düzeyde duyarlıdır. Özellikle baş hareketleri ile elektrot-deri temasındaki küçük değişimler, sinyal genliğini ve spektral özellikleri belirgin biçimde bozabilmektedir. Göz kırpması ve göz küresi hareketleri (sakkadlar) kaynaklı artefaktların izlenebilmesi için elektro-okülogram (EOG) kaydı, yüz ve çene kaslarından kaynaklanan kas aktivitesinin değerlendirilmesi için ise elektromiyogram (EMG) kaydı alınması önerilmektedir. Bu bağlamda, veri toplama sürecinde katılımcı hareketlerinin mümkün olduğunca azaltılması ve elektrot empedansının uygun düzeyde tutulması kritik önem taşımaktadır. Analiz aşamasında ise bağımsız bileşen analizi, yarı otomatik artefakt tespit yöntemleri ve gürültülü denemelerin ayıklanması gibi düzeltme yaklaşımlarının titizlikle uygulanması, elde edilen EEG bulgularının güvenilirliği ve geçerliliğinin sağlanması açısından vazgeçilmezdir.

Beynin elektriksel aktivitesi polarite, genlik ve frekans açısından farklılık gösterir. Genlik genellikle 5–100 μ V aralığındadır ve nöral toplulukların senkronize aktivitesinin gücünü yansıtır. EEG, esas olarak 1–100 Hz bandındaki salınımları kaydeder. Nöral toplulukların eşzamanlı etkinliği tipik olarak delta (0,1–4 Hz), teta (4–8 Hz), alfa (8–13 Hz), beta (13–30 Hz) ve gama (30–80+ Hz) frekans bantlarında gözlemlenir. Süregiden EEG aktivitesi, fetal dönemde nöral dokunun oluşumuyla başlar; derin koma ve cerrahi anestezi düzeyleri dışında, beyin ölümü gerçekleşene kadar kesintisiz sürer. Bununla birlikte uyku evreleri, anestezi derinliği ve epilepsi gibi nörolojik durumlar bu paternleri belirgin biçimde değiştirir. Patolojik durumlarda, örneğin epilepside, çok sayıda nöronun aynı anda deşarj olması, EEG’de “ani voltaj yükselmesi” olarak görülen diken (spike) dalgalarını oluşturur.

EEG, yalnızca süregiden aktiviteyi değil, bir uyarana ya da olaya verilen zaman kilitli yanıtları da kaydedebilir. Süregiden arka plan aktivitesi, uyarana özgü sinyalleri maskeleyebildiğinden, katılımcılara (ör. duygusal içerikli fotoğraflar) çok sayıda deneme sunulur; her uyarandan sonraki 1–3 saniyelik EEG segmentleri alınır ve ortalamaları hesaplanır. Bu ortalama alma işlemiyle rastgele arka plan gürültüsü sıfıra yaklaşırken, uyarana özgü küçük yanıtlar belirginleşir. Uyarandan sonra yaklaşık ilk 600 ms içinde gözlenen bir dizi pozitif ve negatif voltaj değişikliği “olaya ilişkin potansiyeller” (OİP; event-related potentials) olarak adlandırılır (4).

OİP’ler; genlik, polarite, latans (uyarandan sonra ortaya çıkış zamanı) ve topografik dağılım gibi özelliklere göre analiz edilir. Genlik artışı, sinyal büyüklüğündeki artışı ifade eder ve tipik olarak 2–20 μ V arasında değişir. Genlik ölçümü için iki yaygın yöntem vardır:

- Tepe genliği: İlgili zaman penceresindeki en yüksek (pozitif/negatif) tepe değerinin ölçülmesi,
- Ortalama genlik: Zaman penceresi boyunca genlik değerlerinin ortalamasının alınması.

Belirgin tepe noktaları olan bileşenlerde sıklıkla tepe genliği, zamana yayılmış ve plato benzeri yanıtlar için ise ortalama genlik yaklaşımı tercih edilir.

OİP bileşenleri, polarite ve latans temelinde adlandırılır; polariteyi ifade eden harfin (P/N) yanına, bileşenin uyarandan sonra ortalama ortaya çıkış süresi milisaniye cinsinden eklenir (ör. P300, N200). Polarite farklılaşmasının; unipolar kayıtlarda, elektrik akımının referans elektrota göre ölçüm elektroduna doğru (pozitif) ya da uzaklaşacak biçimde (negatif) yönlendiğiyle ilişkili olduğu varsayılmaktadır. OİP bileşenlerinde saptanan sistematik değişimler, bağımlılık ve şizofreni gibi klinik tablolarla ilişkilendirilmekte; hem sağlıklı hem de klinik örneklemelerde bilişsel mekanizmaları keşfetmek için güçlü bir araç olarak kullanılmaktadır.

EEG sinyali ritmik salınımlardan oluşur; bu salınımlar hem uyarana olmaksızın gözlemlenebilir hem de bir uyarana sonrasında özgün değişimler gösterebilir. Uyarana bağlı olarak frekans, genlik ve fazda ortaya çıkan düzenli değişimler “Olaya İlişkin Salınımlar” (OİS) olarak adlandırılır. OİS’ler; duysal uyarılar, motor etkinlik ve bilişsel görevler gibi çok çeşitli süreçlerle tetiklenebilir. Farklı nöral toplulukların kendi aralarında veya birbirleriyle kurdukları iletişim, farklı frekans bantlarında ritmik potansiyel değişimlerine yol açar (5). Ritmik etkinliğin genliği, katılan birimlerin sayısını ve senkronizasyon derecesini yansıtırken; faz bilgisi ise nöron popülasyonunun anlık uyandırılabilirliğini (aksiyon potansiyeli üretme olasılığını) yansıtır. Frekanstaki değişimler, genellikle etkileşime giren nöral sistemlerin ölçeği ve dinamiğine işaret ederken; genlikteki değişimler, göreve katılım derecesiyle ilişkilidir (6). Ritmik salınımların genliğinde gözlenen düşüş, frekansın artmasıyla birlikte desenkronizasyonu; genlikteki yükselme ise frekansın azalmasıyla birlikte senkronizasyonu ifade eder. Bu senkronizasyon/desenkronizasyon örüntüleri, dikkat, bellek ve algı gibi bilişsel süreçlerle ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla salınımların ne zaman ortaya çıktığı, ne kadar sürdüğü, hangi uyarandan önce/sonra meydana geldiği, genliği ve topografik dağılımı gibi özellikler, bilişsel süreçlere ilişkin bilgi edinmede kullanılmaktadır.

Son yıllarda gelişmiş kayıt donanımları ve analiz yöntemleri, EEG’nin sinyal kalitesi ile kaynak kestirimini belirgin biçimde iyileştirmiştir. Yüksek yoğunluklu elektrot dizilerinin (örneğin 128–256 kanallı sistemler) kullanımı, beyin aktivitesinin daha ayrıntılı uzamsal örüntülerle kaydedilmesine olanak tanımaktadır. Bu gelişmeler, bireye özgü kafa modelleriyle desteklenen ters problem (inverse problem) çözümleriyle birleştirildiğinde, araştırmacıların belirli bilişsel görevlerle ilişkili nöral ağları daha yüksek uzamsal çözünürlükle haritalayabilmesine imkan tanımaktadır. Bunun yanında, EEG verilerinin yorum gücü gelişmiş analitik yaklaşımlarla önemli ölçüde artmıştır. Zaman-frekans çözümlemesi, fonksiyonel bağlantısallık ölçütleri (örneğin koherans, faz-kilitlenme değeri, Granger nedenselliği)

ve faz-genlik etkileşimi gibi analiz yöntemleri, ortaya çıkan osilatuar işaretlerin (OİS) nörofizyolojik anlamlandırılmasını güçlendirmektedir. Bu yaklaşımlar sayesinde, EEG yalnızca yüzeysel sinyallerin kaydedilmesinden ibaret bir teknik olmaktan çıkarak, beyin ağ dinamiklerinin ve bilişsel süreçlerin zamansal yönlerinin incelenmesinde yüksek çözünürlüklü bir araştırma aracına dönüşmüştür.

Beyin Aktivitesinin Manyetik Kaydı: Magnetoensefalogram (MEG)

Magnetoensefalografi (MEG), beyinde doğal olarak ortaya çıkan senkronize elektriksel akımların oluşturduğu manyetik alanları kaydederek beyin işlevlerinin invazif olmayan bir biçimde ölçülmesini sağlayan gelişmiş bir nörogörüntüleme tekniğidir. Özellikle serebral kortekste yüzeye dik biçimde hizalanan piramidal nöron tabakalarının oluşturduğu manyetik alanlar, MEG sensörleri tarafından milisaniye ölçeğinde kaydedilebilir. Bu sinyaller, matematiksel modellerle çözümlenerek üç boyutlu ve yüksek zamansal çözünürlüklü beyin aktivitesi haritaları oluşturulmasını sağlar.

MEG, olaya ilişkin manyetik yanıtları ölçer ve elektriksel olarak kaydedilen OİP'lere benzer bilgiler sunar, ancak manyetik alan kafa ve cilt dokularının elektriksel iletkenlik farklarından daha az etkilenmesi nedeniyle uzamsal doğruluk açısından EEG'ye göre üstünlük sağlar. Bu özellik, MEG'i hem temel bilişsel süreçlerin araştırılmasında hem de klinik uygulamalarda, örneğin epileptik odakların lokalizasyonu, tümör veya lezyon cerrahisi öncesi işlevsel alanların belirlenmesi, duyuşal ve motor korteks haritalama, ya da nörogeribildirim (neurofeedback) çalışmaları gibi alanlarda değerli kılar (7).

Araştırma düzeyinde MEG'in en önemli kullanım alanı, bilişsel süreçlerin zamanlamasını hassas biçimde inceleyebilmesidir. MEG, uyaranlara verilen yanıtları yaklaşık 1-10 milisaniye zaman çözünürlüğüyle yakalayabilmektedir. Ayrıca, MEG birincil işitsel, somatosensoriyel ve motor alanlardan kaynaklanan sinyalleri oldukça güvenilir biçimde lokalize edebilir. Günümüzde karmaşık bilişsel görevlerde, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve MEG verilerinin birleştirilmesi hem yüksek uzamsal hem de yüksek zamansal hassasiyet sağlayan multimodal beyin haritalama yaklaşımlarına olanak tanımaktadır.

EEG gibi MEG de nöronal aktivitenin doğrudan ölçümünü sunar; ancak manyetik alanların dokulardan geçerken daha az bozulmaya uğraması, MEG'in uzamsal çözünürlük açısından EEG'ye göre belirgin bir avantaj sağlamasına yol açar. Ancak her iki teknik de yüzeye yakın yapıları incelemek için daha uygundur (7). Buna karşın, yüksek donanım maliyeti ve manyetik olarak yalıtılmış odalar gerektirmesi, MEG'in yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Yine de, MEG ile MRG'nin birlikte kullanımı (örneğin MRG kaynak lokalizasyonu için anatomik referans sağlarken, MEG'in zamansal dinamikleri sunması) bu

yönteme duyulan ilgiyi artırmakta; dolayısıyla nöropsikoloji ve bilişsel sinirbilim araştırmalarında MEG'in kullanım sıklığının artması beklenmektedir.

Beyin Uyarımı Yöntemleri

Yukarıda bahsedilen ölçüm tekniklerinin dışında, invazif olmayan beyin uyarımı (İOBU) yöntemleri, beyin devrelerini nedensel olarak sınamak ve modüle etmek için kullanılır. Başlıca İOBU yaklaşımları arasında transkraniyal manyetik uyarım (TMU), transkraniyal doğru akım uyarımı (tDAU), transkraniyal alternatif akım uyarımı (tAAU) yer alır. Bu teknikler, kortikal uyarılabilirliği kısa ya da uzun süreli olarak artırıp azaltabilir; tek başına ya da EEG/MEG ile birlikte eşzamanlı uygulanarak (ör. TMU-EEG) hem mekanizmaların aydınlatılmasına hem de nedensel çıkarımlara olanak tanır. Böylece, yalnızca aktiviteyi “ölçen” yöntemler değil, aynı zamanda aktiviteyi “değiştiren” araçlar da araştırmacıların yöntem repertuarına dahil olur. Bu araçlar; invaziflik düzeyi, uzamsal-zamansal çözünürlük, sinyalin kaynağı ve yorumlanabilirlik açısından farklılık gösterir ve çoğu zaman birbiriyle tamamlayıcı biçimde kullanılır.

Son yıllarda, İOBU yöntemlerinin beyinde oluşturduğu elektrik alanlarının mekânsal dağılımını ve yoğunluğunu nicel olarak tahmin etmek amacıyla hesaplamalı modelleme yaklaşımları yaygın biçimde kullanılmaktadır. SimNIBS, COMETS ve ROAST gibi yazılımlar; gerek bireye özgü anatomik MRG verileri gerekse standart beyin şablonları (template) üzerinden elektrik alan simülasyonları gerçekleştirerek, uyarımın hedef ve komşu beyin bölgeleri üzerindeki dağılımını ve şiddetini nicel olarak modellemeye ve görselleştirmeye olanak tanımaktadır (8-10). Bu tür modelleme çalışmaları, uyarım protokollerinin (elektrot montajı, akım yoğunluğu, uyarım süresi gibi parametrelerin) kişiselleştirilmesine, hedef bölgenin daha seçici biçimde uyarılmasına ve elde edilen davranışsal ya da klinik etkilerin nöroanatomik temellerinin daha doğru yorumlanmasına önemli katkılar sağlamaktadır (11). Ayrıca, bu modeller, bireyler arası anatomik farklılıkların uyarım etkinliği üzerindeki etkisini değerlendirmeye ve deneysel sonuçların tekrarlanabilirliğini artırmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesine de olanak vermektedir.

Transkraniyal Manyetik Uyarım

Fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri, beyin etkinliği ile davranış arasındaki ilişkilere dair önemli ipuçları sunsa da, elde edilen sinyallerin gözlenen davranış veya hastalıkla nedensel olarak mı, yoksa yalnızca ilişkisel olarak mı bağlantılı olduğunu belirlemek her zaman mümkün değildir. Bu nedenle, beyindeki belirli bölgelerin invazif olmayan yöntemlerle doğrudan uyarılması ve buna bağlı davranışsal değişikliklerin incelenmesi, nöropsikolojik araştırmalarda nedensellik ilkesinin sınanabilmesi açısından önemli bir ilerleme sağlamıştır. Bu bağlamda, transkraniyal manyetik uyarım (TMU; transcranial magnetic stimulation) teknolojisi büyük bir yenilik olarak öne

çıkmiştir. TMU, kafatasının dışına yerleştirilen elektromıknatıslar aracılığıyla beyin dokusunda kısa süreli, güçlü manyetik alanlar yaratır ve bu alanlar, korteksteki nöronlarda zayıf elektriksel akımlar oluşturarak nöronal aktiviteyi geçici olarak artırabilir veya baskılayabilir (12). Başlangıçta depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisinde terapötik amaçlarla geliştirilen bu yöntem, kısa süreli bir “sanal lezyon” etkisi yaratabilmesi sayesinde beyin işlevlerini doğrudan test etmek için güçlü bir araştırma aracı haline gelmiştir (13).

TMU, korteksin farklı alanlarını invazif olmayan ve fokal biçimde uyarmaya olanak sağlar. Uyarım için kafa üzerine küçük bir bobin yerleştirilir; bobinden geçirilen hızlı bir elektrik akımı, 2–3 Tesla gücünde bir manyetik alan oluşturur. Bu manyetik alan kafatasından kolaylıkla geçerek yüzeyel korteks bölgelerinde (yaklaşık 5 cm derinliğe kadar) kısa süreli bir elektrik akımı indükler (14). Kullanılan bobinin şekli ve konumu, uyarımın odağını ve etki alanını belirler; örneğin, kelebek veya sekiz şekilli bobinler, ortada kesişen iki sarım döngüsünden oluşur ve manyetik alan kesişme noktasında maksimumdur. TMU’nun etkileri yalnızca uyarılan kortikal bölgeyle sınırlı değildir. Elektriksel uyarım, transinaptik bağlantılar yoluyla ilişkili ağlarda da aktivite değişikliklerine neden olabilir. Bu geniş ölçekli etkiler, beyin hormonlarındaki değişimler, fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinde gözlenen bağlantısallık farklılıkları veya davranışsal modülasyonlar üzerinden gösterilmiştir (12, 15).

TMU, uygulama şekline ve amacına göre farklı türlere ayrılır. Tek darbeli TMU (Single-pulse), kortekse tek bir manyetik darbe uygulayarak motor kortekste motor uyarılmış potansiyeller (MEP) gibi doğrudan yanıtları veya bilişsel görevler sırasında zamanlamaya duyarlı etkileşimleri incelemek için kullanılır. Eşleştirilmiş darbeli TMU (Paired-pulse) ise, farklı zaman aralıklarıyla uygulanan iki darbe ile kortikal uyarılabilirliği ve inhibitör/eksitator devrelerin işlevini değerlendirir. Tekrarlayıcı TMU (tTMU), belirli bir frekansta ardışık darbeler uygulayarak nöronal uyarılabilirliği ve sinaptik plastisiteyi uzun süreli olarak modüle etmeyi hedefler ve beyin ağ bağlantısallığı üzerinde kalıcı etkiler oluşturabilir (16). Yüksek frekanslı (≥ 5 Hz) tTMU uyarımı genellikle nöronal uyarılabilirliği ve aktivasyonu artırma eğilimindeyken, düşük frekanslı (≤ 1 Hz) tTMU, kortikal etkinliği baskılayarak “sanal lezyon” etkisi oluşturur (17). tTMU’nun etkileri birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilir ve bu süre boyunca nöronal uyarılabilirliği modüle eder. Son olarak, teta patlaması uyarımı (Theta Burst Stimulation, TBS), tTMU’nun daha kısa süreli ve yoğun bir varyantıdır ve aralıklı (iTBS) veya sürekli (cTBS) paternlerde uygulanarak kortikal uyarılabilirliği hızlı ve etkili bir şekilde değiştirebilir. Bu farklı TMU türleri, araştırmacılara ve klinisyenlere beyin işlevlerini ve patolojilerini çeşitli açılardan inceleme ve müdahale etme imkanı sunar. Araştırmacıların belirli bir bölgenin geçici olarak devre dışı bırakılması veya uyarılması yoluyla davranış üzerindeki etkisini test etmelerine olanak tanır. Örneğin, sağlıklı

bireylerde sağ parietal korteksin aktivitesinin geçici olarak baskılanmasıyla, yarı mekânsal ihmal sendromuna benzer davranışsal etkiler oluşturmak mümkündür (18).

Bununla birlikte, TMU’nun güvenliği ve sınırları dikkate alınmalıdır. Epilepsi veya nörolojik anormalliklere sahip bireylerde kontrolsüz nöronal deşarj riskleri nedeniyle dikkatli uygulanması gerekir. Ayrıca, TMU’nun fiziği gereği, uyarılabilirlik kortikal yüzeye yakın bölgelerle sınırlıdır ve derin yapılar (ör. hippokampus, bazal ganglionlar) doğrudan hedeflenemez. Tüm bu sınırlamalara rağmen, TMU, beyin işlevlerinin nedensel olarak incelenmesini sağlayan benzersiz teknikler arasında yer almaktadır. Davranışsal ölçümler, fonksiyonel nörogörüntüleme (ör. fMRG, EEG, MEG) ve nöromodülasyon teknikleriyle birlikte kullanıldığında, TMU beyin-davranış ilişkisinin çözülmesinde güçlü bir deneysel köprü sunar.

Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı (tDAU)

Beyin dokusunun elektriksel olarak uyarılması, beyin işlevlerinin keşfinde kullanılan en eski yöntemlerden biridir. Bu yaklaşımın temelleri, beyin cerrahı Wilder Penfield’in 20. yüzyılın ortalarında gerçekleştirdiği öncü çalışmalara dayanır. Penfield, epilepsi cerrahisi geçiren hastalarda beyin operasyonları sırasında korteksin belirli bölgelerine düşük düzeyde elektrik akımı uygulayarak, hangi alanların motor hareketleri veya duyuusal deneyimleri kontrol ettiğini belirlemiştir. Beyinde ağrı reseptörleri olmadığı için ameliyatlar genellikle hastanın uyanık olduğu bir süreçte gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, birincil motor ve somatosensoriyel korteksin topografik haritasının, yani “motor homunkulus”un tanımlanmasını sağlamıştır (19). Bu tarihsel kökenden yola çıkarak geliştirilen transkraniyal doğru akım uyarımı (tDAU; transcranial direct current stimulation), beyin aktivitesini elektriksel olarak modüle eden invazif olmayan bir nöromodülasyon tekniğidir (20). tDAU ilk olarak 1960’larda hayvan deneylerinde uygulanmış (21), 2000’li yıllarda ise insan motor korteksinde kortikal uyarılabilirliği değiştirebildiği gösterilmiştir (22). Bu bulgular, tDAU’nun hem temel sinirbilim araştırmalarında hem de klinik nöromodülasyon uygulamalarında kullanılmasının önünü açmıştır.

tDAU, kafa derisine yerleştirilen iki elektrot (anot ve katot) aracılığıyla 1–4 mA arasında düşük düzeyde sabit elektrik akımı uygulanması esasına dayanır (22). Akım, görev yaptığı bölgedeki kortikal nöronların membran potansiyelini hafifçe değiştirerek nöronal uyarılabilirliği modüle eder; doğrudan aksiyon potansiyeli oluşturmaz (23). Genellikle, anodal uyarım nöronları depolarize ederek uyarılabilirliği artırır, katodal uyarım ise hiperpolarizasyonla nöronal aktiviteyi azaltır (24). Uyarım süresi, yoğunluğu ve elektrot boyutu, tDAU’nun etkilerinin büyüklüğünü ve yönünü belirleyen temel etkenlerdir. Örneğin, 5–13 dakika boyunca uygulanan anodal uyarımın etkisinin 1–2 saat sürebildiği, 9 dakikalık katodal uyarımın ise yaklaşık 1 saatlik baskılayıcı etki oluşturduğu bildirilmiştir (25).

Ancak uyarım süresi uzadıkça bu etki doğrusal olmayabilir; örneğin, 26 dakikalık anodal uyarımın paradoksal olarak nöronal aktiviteyi baskılayabildiği bulunmuştur (26). Nörokimyasal düzeyde yapılan çalışmalar, tDAU'nun etkilerinin glutamat ve GABA sistemleri üzerinden gerçekleştiğini desteklemektedir. Anodal uyarımın GABA düzeylerini azalttığı, katodal uyarımın ise glutamat salınımını baskıladığı bildirilmiştir (27, 28). Bu bulgular, tDAU'nun sinaptik plastisiteyi etkileyebildiğini ve tekrarlı uygulamalarla uzun süreli potansiyasyon (LTP) veya depresyon (LTD) benzeri etkiler yaratabileceğini göstermektedir.

tDAU'nun popülerliği, uygulama kolaylığı, düşük maliyeti, taşınabilirliği, güvenli oluşu ve olumlu klinik sonuçlarla giderek artmaktadır. Günümüzde tDAU; öğrenme, dikkat, bellek, karar verme gibi bilişsel süreçlerin yanı sıra depresyon, anksiyete, inme sonrası rehabilitasyon, kronik ağrı ve şizofreni gibi klinik durumlarda da kullanılmaktadır. Sonuç olarak, tDAU beynin elektriksel aktivitesini doğrudan modüle edebilme kapasitesi sayesinde, hem bilişsel süreçlerin nedensel olarak incelenmesinde hem de klinik müdahalelerde önemli bir araç haline gelmiştir. Gelecekte, uygun uyarım parametrelerinin kişiye özgü biçimde optimize edilmesiyle, tDAU'nun beyin işlevlerinin hedefe yönelik olarak şekillendirilmesinde çok daha güçlü bir potansiyel sunması beklenmektedir.

Radyolojik Yöntemler

Beynin Yapısının İncelenmesi: Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

1970'li yılların başında modern nörogörüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi, nöropsikoloji alanında bir dönüm noktası oluşturmuş ve lezyon-davranış yaklaşımını kökten değiştirmiştir. 1973'te bilgisayarlı tomografi (BT) teknolojisinin, ardından kısa bir süre sonra manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yönteminin klinik kullanıma girmesi, beyin yapısının ayrıntılı biçimde incelenmesine ve bilişsel-davranışsal bozuklukların anatomik temellerinin çözülmesine olanak sağlamıştır. Bu yöntemler, "kara kutu" olarak nitelendirilen beyin iç yapısına doğrudan bakabilme ve zaman içindeki yapısal değişimleri izleyebilme imkânı sunarak nöropsikolojik araştırmalara büyük katkı sağlamıştır.

BT (bilgisayarlı aksiyal tomografi), düşük dozlu X-ışınlarını kullanarak beyin kesitsel görüntülerini oluşturan bir yapısal görüntüleme yöntemidir. Kafatası farklı açılardan taranır ve elde edilen görüntüler bilgisayar tarafından birleştirilerek üç boyutlu bir beyin haritası oluşturulur. BT, kanama, tümör, kist veya travmatik lezyon gibi yapısal bozuklukların yerini ve boyutunu belirlemede oldukça etkilidir. Ancak, X-ışınlarının iyonize radyasyon içermesi ve yumuşak dokular arasındaki kontrastın sınırlı olması nedeniyle sağlıklı bireylerde kullanım alanı kısıtlıdır. Kontrast maddelerin (boyaların) enjeksiyonu bu sınırlılığı kısmen giderebilmektedir.

BT'ye alternatif olarak geliştirilen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), iyonize radyasyon içermeyen, yani invazif olmayan bir yöntemdir ve beynin yüksek çözünürlüklü yapısal görüntülerini elde etmeye olanak tanır. MRG, güçlü manyetik alanlar ve radyo dalgaları aracılığıyla görüntü oluşturur. Süperiletken mıknatıslar tarafından oluşturulan manyetik alan, vücut dokularındaki hidrojen atomlarının protonlarını hizalar. Hidrojen atomunun insan vücudunda en yaygın bulunan element olması, hidrojen atomunu görüntüleme için en uygun aday yapmaktadır. Bunun yanı sıra, yüklü çekirdekleri hareket eden atomlar manyetik alan oluşturdıkları için görüntüleme için uygun bir adaydır. Çekirdekteki nötron ve protonların toplamı kütle numarasını ifade eder. Bir çekirdeğin kütle numarası tek olduğunda, "spin" olarak adlandırılan dönüşler birbirini götürmez ve çekirdek kendi eksenini etrafında döner. Hidrojen atomunun çekirdeklerinin kütle numarası tek sayı olduğundan ve her çekirdek en az bir pozitif yüklü proton içerdiğinden elektromanyetik indüksiyon kanunları nedeniyle hareket eden dengesiz bir yük, kendi çevresinde bir manyetik alan oluşturur. Manyetik alanın yönü ve boyutu manyetik moment olarak adlandırılır ve ok şeklinde ifade edilir. Okun uzunluğu manyetik momentin büyüklüğünü, okun yönü ise manyetik momentin hizalanma yönünü temsil etmektedir. Çekirdeğin toplam manyetik momenti, çekirdekteki protonların tüm manyetik momentlerinin vektörel toplamıdır.

Normal bir ortamda, hidrojen atomlarının manyetik momentleri rastgele yönlere işaret eder ve genel bir manyetik etki oluşturmaz. Ancak, bu spinler güçlü bir harici manyetik alana (B_0) maruz kaldığında, manyetik momentleri bu alanın yönüne paralel veya anti-paralel olacak şekilde hizalanır. Bu duruma hizalanma (alignment) denir. Aynı zamanda, harici manyetik alan, hidrojen atomlarının çekirdeklerinin manyetik momentlerine bir tork uygulayarak ikincil bir dönme hareketine neden olur. Bu dönme hareketine yalpalama (precession), manyetik momentlerin dış manyetik alan etrafında dönme hızına yalpalama frekansı (precessional frequency) adı verilir. Bu frekans, spinlerin manyetik momentlerinin ne kadar hızlı ilerlediğini ifade eder ve MRG'de megahertz (MHz) cinsinden ölçülür; elektromanyetik spektrumdaki radyo dalgalarının frekans aralığına karşılık gelir. Faz, spinlerin manyetik momentlerinin zaman içindeki göreceli konumunu ifade eder. Normal bir ortamda spinlerin manyetik momentlerinin fazları birbirinden farklıdır. Ancak spinlerin manyetik momentleri ile aynı frekansta bir radyo frekansı (RF) darbesi uygulandığında rezonans durumu indüklenir. Rezonans, tüm spinlerin manyetik momentlerinin fazda senkronize bir şekilde yalpalamasına neden olur. RF uyarım darbesi kaldırıldığında, spinlerin manyetik momentlerinin fazları bozulmaya başlar (de-fazlama), bu da alıcı bobinde indüklenen sinyalin azalmasına yol açar. Bu sinyal azalmasına serbest indüksiyon bozunması (free induction decay) denir.

Beyindeki farklı doku tipleri (örneğin gri madde, beyaz madde, beyin omurilik sıvısı), farklı proton konsantrasyonlarına ve

manyetik özellikleri etkileyen farklı kimyasal ortamlara sahiptir. Bu dokusal farklılıklar, RF darbesi kaldırıldıktan sonra spinlerin manyetik momentlerinin orijinal hizalanmalarına geri dönme hızlarını (T1 ve T2 gevşeme zamanları) etkiler. Bu nedenle, farklı dokular farklı sinyal yoğunlukları üretir ve bu veriler bilgisayar yardımıyla işlenerek, beyin ayrıntılı yapılarını gösteren yüksek kontrastlı görüntüler oluşturulur. MRG görüntüleri, beyin yapılarının sagittal (yan), koronal (ön) veya transvers (yatay) düzlemlerde ardışık kesitler halinde incelenmesini sağlar. MRG'nin BT'ye göre en önemli avantajı, görüntülerin çok daha yüksek çözünürlüklü olması ve sağlıklı bireyleri iyonize radyasyona maruz bırakmamasıdır.

Yapısal nörogörüntüleme teknikleri, beyin anatomisini yüksek çözünürlükte haritalayarak bilişsel süreçlerin temelinde yer alan nöral yapılara ilişkin ayrıntılı incelemeler yapılmasına olanak tanır. Örneğin, afazi sendromlarının BT ile incelenmesi, klasik afazi sınıflandırmalarının yeniden değerlendirilmesine ve lezyon-afazi ilişkilerinin otopsi temelli bulgulardan daha doğru biçimde ortaya konmasına yol açmıştır (29-31). Bu çalışmalar, daha önce tartışmalı kabul edilen subkortikal ve talamik afazilerin varlığını destekleyen güçlü kanıtlar sunmuştur (32, 33). Yapısal nörogörüntüleme, yalnızca dil işlevlerinin serebral temsiline değil; aynı zamanda bellek, görsel-motor beceriler, praksi ve yürütücü işlevler gibi geniş bir bilişsel yelpazenin nöroanatomik temellerine de ışık tutmaktadır (34). Örneğin, hippokampus ve temporal lob bölgelerindeki yapısal özelliklerin incelenmesi, bellek oluşumu ve geri çağırma süreçlerinin anlaşılmasında önemli rol oynamıştır.

Son yıllarda yapısal nörogörüntüleme alanındaki teknolojik gelişmeler, nöropsikolojik araştırmaların doğruluğunu, duyarlılığını ve genellenebilirliğini büyük ölçüde artırmıştır. Bu teknikler, beyin-davranış ilişkilerinin daha bütüncül biçimde anlaşılmasını sağlarken, bilişsel bozuklukların nöral temellerini de belirlemeye olanak verir. Elde edilen bilgiler; klinik tanı, tedavi planlaması ve nörorehabilitasyon stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Beynin Fonksiyonunun İncelenmesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

Beynin işlevsel organizasyonunu anlama çabaları, serebral kan akışındaki değişiklikleri ölçen tekniklerin geliştirilmesiyle yüzyılı aşkın bir süredir nörobilim alanında merkezi bir araştırma odağı olmuştur. Bu yaklaşımın temelleri, William James'in *Psikolojinin İlkeleri* (1890) adlı eserinde İtalyan fizyolog Angelo Mosso'nun (1881) çalışmalarına atıfta bulunmasına dayanır; Mosso, beyin ameliyatı geçirmiş ve beyin lezyonu bulunan hastalarda insan korteksinin aktivitesini kaydetmiştir (35). Mosso, bilişsel faaliyetler sırasında beyin kan akışının bölgesel olarak arttığını gözlemleyerek, nöronal aktivite ile hemodinamik değişiklikler arasındaki ilişkiyi ilk kez tanımlamıştır (36). Ancak bu erken bulgular, 20. yüzyılın ilk yarısında metodolojik sınırlılıklar nedeniyle uzun süre dikkate

alınmamıştır. Modern fonksiyonel nörogörüntüleme çağı, 20. yüzyılın sonlarında pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (Single-photon emission computed tomography: SPECT) tekniklerinin geliştirilmesiyle başlamıştır. Bu yöntemleri izleyen dönemde, iyonize radyasyon gerektirmeyen, güvenli ve yüksek çözünürlüklü bir alternatif olarak Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ortaya çıkmıştır. fMRG, hem nöropsikolojik araştırmalarda hem de klinik uygulamalarda beyindeki aktivitenin zamanlamasını ve uzamsal konumunu belirlemek için yaygın biçimde kullanılmaktadır.

fMRG, yüksek uzamsal çözünürlüğü (yaklaşık 1-3 mm), tekrarlanan ölçümler sırasında güvenli kullanımı ve bilişsel görevlerle eş zamanlı veri toplayabilmesi nedeniyle fonksiyonel beyin araştırmalarında devrim yaratmıştır. Tipik bir fMRG protokolünde, bir katılımcı 10 dakikalık bir oturum boyunca taranırken, cihaz her 2-3 saniyede bir tüm beyin hacmini tarayabilir. Bu sayede tek bir oturumda yüzlerce beyin aktivitesi görüntüsü elde edilerek, zaman içinde aktivasyon paternlerinin nasıl değiştiği incelenebilir. Araştırmalarda, katılımcılara bilişsel, duysal veya motor görevler sunularak belirli zihinsel süreçlerle ilişkili aktivasyon bölgeleri haritalanır. Elde edilen veriler, beyin işlevsel organizasyonu hakkında detaylı bilgiler sağlar; örneğin dil, bellek, dikkat, karar verme ve motor planlama süreçlerine ait nöral ağlar fMRG sayesinde doğrudan gözlemlenebilir. Ayrıca fMRG, beyin hasarı, inme, tümör, epilepsi, Alzheimer hastalığı gibi klinik durumlarda beyin işlevlerindeki değişiklikleri izlemek için tanıs ve prognostik bir araç olarak da kullanılmaktadır.

fMRG yönteminin temel prensibi, nöronal aktiviteye eşlik eden kan akışındaki değişiklikleri, oksijen taşınmasında görev alan hemoglobinin manyetik özelliklerini kullanarak görüntülemeye dayanır. Bu teknik, kanın oksijenlenme düzeyine bağlı (KOSB; Blood Oxygen Level-Dependent; BOLD) sinyalin, radyo dalgaları ve güçlü manyetik alanlar aracılığıyla tespit edilmesini sağlar. Sinyalin kaynağı, oksihemoglobin (HbO) ve deoksihemoglobin (HbR) arasındaki manyetik duyarlılık farkıdır. Hemoglobin, demir içeriği nedeniyle oksijeni taşıyan bir moleküldür; ancak bu iki form arasında belirgin manyetik farklılıklar bulunur.

- Oksihemoglobin, demirin manyetik özelliklerini bastırıldığı için diyamanyetik bir moleküldür ve MR sinyaliyle daha az etkileşime girer, bu da daha yüksek sinyal yoğunluğuna neden olur.
- Deoksihemoglobin ise paramanyetiktir; çevresinde manyetik alan heterojenliği oluşturur ve bu durum MR sinyalinin azalmasına yol açar.

Dinlenme durumunda, kılcıl damarlardaki kan akışı nispeten dengededir ve venöz kanda oksihemoglobin ile deoksihemoglobin oranları birbirine yakındır. Ancak bir beyin bölgesi aktif hale geldiğinde, metabolik aktivite ve dolayısıyla oksijen talebi artar.

Bu talebe yanıt olarak serebral damar sistemi, o bölgeye daha fazla oksijenle zenginleştirilmiş kan gönderir. Artan kan akışı, oksijen tüketimindeki artışı fazlasıyla karşılar; böylece o bölgede deoksihemoglobin oranı azalır, oksihemoglobin oranı artar. Bu süreç, nöral aktivitenin başlamasından yaklaşık iki saniye sonra belirginleşir. 4–6. saniyeler civarında sinyal artışı zirveye ulaşır, ardından yaklaşık 10–12. saniyede dinlenme düzeyine geri döner. Deoksihemoglobin paramanyetik özellikte olduğu için yerel manyetik alanı bozarak MR sinyalini zayıflatır; buna karşılık, oksihemoglobinin diyamanyetik yapısı bu etkiyi ortadan kaldırır. Sonuç olarak, aktivasyon fazında deoksihemoglobinin konsantrasyonunun azalması manyetik homojenliği artırır ve fMRG sinyalinde geçici bir artışa (pozitif BOLD tepkisi) yol açar. Başka bir deyişle, oksijenin kendisi endojen bir kontrast ajanı olarak işlev görür. Kan akışı, kan hacmi ve oksijenlenme düzeyindeki bu dinamik değişimlerin bütününe hemodinamik tepki (hemodynamic response) denir. 1890’lardan beri hemodinamik tepkinin nöral aktiviteye eşlik ettiği kabul edilmektedir (37).

Beyin aktivitesi sırasında, belirli bir görevin yerine getirilmesi esnasında serebral korteksin ilgili bölgeleri etkinleşir ve bu bölgelerde kan akışı ile oksijenlenme düzeyi artar. Ancak KOSB sinyali oldukça hızlı ve kısa süreli değişkenlik gösterdiğinden, bu geçici etkilerin yakalanabilmesi için eko düzlemsel görüntüleme (echo planar imaging) veya hızlı gradyan eko (fast gradient echo) gibi yüksek zaman çözünürlüklü hızlı görüntüleme sekansları kullanılmaktadır. fMRG’de tek bir vokselde (üç boyutlu piksel birimi) zaman içinde kaydedilen sinyal, yalnızca nöral aktivitenin bir yansıması değildir; aynı zamanda tarayıcı kaynaklı artefaktlar, fizyolojik gürültüler (ör. kalp atışı, solunum), ve rastgele beyin aktivitesi gibi faktörlerden de etkilenir. Bu istenmeyen sinyaller, gerçek sinyalin genliğiyle karşılaştırılabilecek düzeyde yüksek olabileceğinden, istatistiksel güvenilirliği artırmak için uyarılar genellikle birçok kez tekrarlanır. Bu tekrarlamalar sayesinde, ilgisiz sinyaller ortalama sıfıra yaklaşırken, göreve özgü nöral yanıt baskın hale gelir (38). Elde edilen ham fMRG verileri, analiz öncesinde çok aşamalı bir ön işleme sürecinden geçirilir. Bu aşamalar genellikle:

- Zamanlama düzeltmesi (slice timing correction),
- Hareket düzeltme (realignment),
- Anatomik görüntüye eşleştirme (coregistration),
- Standart beyin atlasına hizalama (spatial normalization),
- Gürültü giderme ve uzamsal yumuşatma (smoothing) adımlarını içerir.

Ön işleme aşamaları, farklı bireylerin beyin görüntülerini uzamsal olarak karşılaştırılabilir hale getirir ve sinyalin gürültüden arındırılmasını sağlar. Analiz aşamasında, fMRG verileri hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırmalarla değerlendirilebilir. Analiz sonunda, belirli bir istatistiksel eşik üzerinde aktivasyon gösteren bölgeler belirlenir ve bu bölgeler anatomik MRG görüntüleri üzerine renk haritaları şeklinde bindirilerek görselleştirilir.

fMRG verilerinin işlenmesi ve analizi için uluslararası alanda en yaygın kullanılan yazılım paketleri:

- **SPM (Statistical Parametric Mapping):** Karl Friston ve arkadaşları tarafından geliştirilen, MATLAB tabanlı kapsamlı bir istatistiksel analiz aracıdır (39).
- **CONN:** SPM altyapısı kullanarak fonksiyonel bağlantısallık (functional connectivity) analizleri yapılmasına olanak tanır (40).
- **FSL (FMRIB Software Library):** Oxford Üniversitesi’nde geliştirilen, ön işleme, modelleme, istatistiksel analiz ve görselleştirme bileşenlerini içeren geniş kapsamlı bir yazılım paketidir (41).

Tüm araştırma yöntemlerinde olduğu gibi, fMRG tekniğinin de bazı metodolojik sınırlılıkları bulunmaktadır. Nörogörüntüleme çalışmaları bazen beyindeki belirli bir “ilgi alanı” (region of interest) ile sınırlı olabilmekte ve önceden belirlenmiş nöroanatomik hipotezlere dayanabilmektedir. İlgi alanı temelli yaklaşımlar, araştırma odağını daraltarak diğer potansiyel beyin bölgelerinin işlevsel katkılarının göz ardı edilmesine yol açabilmektedir. fMRG’nin bir diğer önemli sınırlılığı, milimetre düzeyindeki uzamsal çözünürlüğüne bağlı olarak hareket kaynaklı gürültülere yüksek derecede duyarlı olmasıdır. Katılımcıların fark edilemeyecek kadar küçük baş hareketleri bile fonksiyonel ölçümleri önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Nitekim önceki çalışmalar, özellikle fonksiyonel bağlantısallık analizlerinin kafa hareketlerinden etkilendiğini ortaya koymuştur (42, 43). Bu nedenle, hareketten kaynaklanan artefaktların tespiti ve düzeltilmesi, fMRG veri ön işleme süreçlerinin kritik bir bileşenidir. Son yıllarda geliştirilen gelişmiş görüntü eşleme algoritmaları ve fonksiyonel aykırı gözlem temizleme (scrubbing) yöntemleri, bu sorunun etkilerini önemli ölçüde azaltmaya yardımcı olmaktadır (44). Ayrıca, orbitofrontal ve inferior temporal lob gibi bölgelerde, komşu anatomik yapıların (örneğin sinüslerin) oluşturduğu manyetik alan bozulmaları nedeniyle sinyal kayıpları yaşanabilmektedir. Bu tür artefaktların etkisini azaltmak amacıyla fizyolojik ölçümlerle eşzamanlı fMRG kaydı yapılması önerilmektedir. Bazı laboratuvarlarda ise, EMG ve EOG gibi ek fizyolojik kayıtlar kullanılarak bu gürültülerin etkisi istatistiksel olarak modellenmekte veya veri ön işleme aşamasında elimine edilmektedir.

fMRG’nin bir diğer temel kısıtlılığı, ölçümlerin hemodinamik yanıtla dayanması nedeniyle zamansal çözünürlüğünün sınırlı olmasıdır. Hemodinamik yanıtın birkaç saniyelik gecikme ile ortaya çıkması, yöntemin nöronal aktiviteyi doğrudan ve milisaniye düzeyinde ölçememesine neden olmaktadır. Bu durum MRG’nin PET’e göre daha yüksek zamansal çözünürlüğü olmasına rağmen, EEG veya MEG gibi elektriksel aktiviteye dayalı yöntemlerle karşılaştırıldığında zamansal doğruluk açısından dezavantajlı olmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte, sınırlı zamansal çözünürlük, nöral aktivitedeki gecikmeli değişimlerin istatistiksel olarak belirlenemeyeceği anlamına gelmez. Örneğin,

bazı çalışmalar, uyaran sunumları arasında yalnızca 500 ms gibi kısa aralıklar olduğunda dahi önemli fonksiyonel tepkilerin tespit edilebildiğini göstermiştir (45).

fMRG yöntemiyle test edilebilecek hipotezler genel olarak üç temel başlık altında ele alınabilir: (i) bilişsel teorilerin test edilmesi, (ii) fonksiyonel uzmanlaşma, ve (iii) fonksiyonel entegrasyon.

i. Bilişsel teorilerin test edilmesi: fMRG, bilişsel nörobilimde geliştirilen teorik modellerin doğrulanması için güçlü bir araçtır. Bu yaklaşım, bilişsel süreçlerin altında yatan temel mekanizmaları ampirik olarak sınamak amacıyla fonksiyonel görüntüleme verilerini kullanır. Örneğin, fMRG çalışmaları aracılığıyla, belirli beyin bölgelerinin duygu işleme süreçlerinde nasıl rol oynadığı ve duygu işlemenin diğer bilişsel süreçlerle (örneğin dikkat, bellek veya karar verme) nasıl etkileşime girdiği araştırılabilmektedir. Bu tür teorik doğrulama çalışmaları, bilişsel işlevlerin nöroanatomik haritalamasına katkı sağlamakta ve mevcut bilişsel modellerin biyolojik temellerine ışık tutmaktadır.

ii. Fonksiyonel uzmanlaşma: Beyinde belirli bilişsel süreçlere özgü olarak organize olmuş fonksiyonel modüllerin var olduğu varsayımına dayanır. Bu modüller, özgül bilişsel görevlerin gerçekleştirilmesinde belirli beyin bölgelerinin uzmanlaşmış bir biçimde görev aldığını öne sürer. fMRG çalışmaları, bu modüler yapıyı inceleyerek bilişsel süreçlerin beyinde nasıl temsil edildiğini ve bu süreçler arasındaki sistematik farklılıkları ortaya koymayı amaçlar. Böylece, dikkat, dil, bellek veya duygusal değerlendirme gibi bilişsel işlevlerin nöral temelleri daha ayrıntılı biçimde tanımlanabilir.

iii. Fonksiyonel entegrasyon: Bilişsel süreçlerin yalnızca ayırık beyin bölgelerinin faaliyetleriyle değil, aynı zamanda bu bölgeler arasındaki etkileşimlerle de belirlendiği kabul edilmektedir. Fonksiyonel entegrasyon kavramı, farklı beyin alanları arasındaki koordinasyonu ve bilgi akışını inceleyen araştırma yaklaşımını ifade eder. fMRG bu bağlamda, beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantısallık örüntülerini analiz etmek için kapsamlı bir biçimde kullanılmaktadır. Fonksiyonel bağlantısallık, ayırık beyin bölgeleri arasında gözlenen ortak aktivasyon örüntülerinin veya zamansal korelasyonların incelenmesiyle tanımlanır (46, 47). Bu ölçümler hem dinlenme durumu verilerinden hem de görev temelli MRG kayıtlarından elde edilebilir. Bireyler arası fonksiyonel bağlantısallık değişimleri, bilişsel performanstaki bireysel farklılıkların yanı sıra psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların erken teşhisi ve tedavisinde değerli biyobelirteçler sunabilmektedir. Ayrıca, fonksiyonel entegrasyonun incelenmesi, beynin dinamik ve bütünlük çalışmaları prensiplerinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlamaktadır.

Sonuç

Nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik yöntemler hem nöropsikolojik araştırmalarda hem de klinik uygulamalarda

beyin işlevleri ve yapıları hakkında önemli bilgi sağlayan güçlü araçlardır. Bu teknolojiler, beyin işlevlerinin anlaşılmasında, beyin hasarlarının ve patolojik süreçlerin saptanmasında ve nörolojik hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalarla elde edilen bilgiler, beyin işleyişini doğrudan bilişsel süreçlerin deneyimi sırasında anlamamıza yardımcı olmakta ve diğer tekniklerle (örneğin, beyin lezyonları veya bireylerden yetişkinlerden elde edilen davranışsal veriler) elde edilen paradoksal bulguları uzlaştırmada yardımcı olmaktadır.

Bununla birlikte, bu yöntemlerin uygulaması ve veri analizi süreci bazı metodolojik ve pratik zorlukları da beraberinde getirir. Özellikle EEG ve fMRG verilerinin analizi yüksek düzeyde teknik uzmanlık, istatistiksel bilgi ve dikkatli yorumlama gerektiren karmaşık bir süreçtir. Analiz yöntemleri sürekli olarak gelişmekte olup, doğru istatistiksel yaklaşımların seçimi ve veri kalitesinin titizlikle değerlendirilmesi, güvenilir sonuçlara ulaşmanın temel koşullarıdır. Ayrıca, nörogörüntüleme teknolojileri genellikle yüksek maliyet gerektirdiğinden, çalışmalarda kaynakların verimli kullanımı ve deneysel tasarımın iyi planlanması da büyük önem taşır. Sonuç olarak, nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik yöntemlerin güçlü ve sınırlı yönlerinin dikkate alınarak, bunların diğer performans ölçümleri ve bilişsel değerlendirme yöntemleriyle bütünleştirilmesi, beyin-davranış ilişkisini daha kapsamlı ve bütüncül bir biçimde anlamayı mümkün kılmaktadır. Bu çok yönlü ve disiplinler arası yaklaşım hem temel nörobilim araştırmaları hem de klinik uygulamalar açısından gelecekteki çalışmalar için önemli bir yön göstermektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yoktur.

Yazar Katkıları: Fikir - BS; Tasarım - BS; Denetleme - BS; Analiz ve Yorum - BS; Literatür Taraması - BS; Yazıyı Yazan - BS; Eleştirel İnceleme - BS

Kaynaklar

1. Cantalupo C, Hopkins WD. Asymmetric Broca's area in great apes. *Nature*. 2001;414(6863):505. <https://doi.org/10.1038/35107134>
2. Brazier, MAB. The historical development of neurophysiology. *American Physiological Society*, Washington DC, 1959.
3. Regan D. A high frequency mechanism which underlies visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1968;25(3):231-7. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(68\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(68)90020-5)
4. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 1965;150(3700):1187-8. <https://doi.org/10.1126/science.150.3700.1187>
5. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*. 1999;29(2-3):169-95. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)
6. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S, Gruber W, Freunberger R. Event-related phase reorganization may explain evoked neural dynamics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(7):1003-16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.03.005>
7. Cohen D, Cuffin BN. Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983;56(1):38-51. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90005-6)

8. Saturnino GB, Madsen KH, Thielscher A. Electric field simulations for transcranial brain stimulation using SimNIBS 2.1. *Brain Stimul.* 2019 Jan-Feb;12(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.009>
9. Lee JH, Kim DW, Kim DY, Chung SJ, Kim K, Im CH. COMETS2: an advanced MATLAB toolbox for the numerical analysis of electric fields generated by transcranial direct current stimulation. *J Neurosci Methods.* 2017 Jan 15;277:56-62. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.12.008>
10. Huang Y, Datta A, Bikson M, Parra LC. Realistic volumetric-approach to simulate transcranial electric stimulation—ROAST—a fully automated open-source pipeline. *J Neural Eng.* 2019 Oct 1;16(5):056006. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab208d>
11. Opitz A, Paulus W, Will S, Antunes A, Thielscher A. Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *Neuroimage.* 2015 May 15;109:140-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.033>
12. George MS, Wassermann EM, Post RM. Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(4):373–82. <https://doi.org/10.1176/jnp.8.4.373>
13. Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci.* 2013;16(7):838–44. <https://doi.org/10.1038/nn.3422>
14. Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology.* 1990;40(4):666. <https://doi.org/10.1212/WNL.40.4.666>
15. Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, Lorberbaum JP, Andersen SW, Dannels WR, et al. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Invest Radiol.* 1998;33(6):336–40.
16. Shafi MM, Westover MB, Fox MD, Pascual-Leone A. Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging. *Eur J Neurosci.* 2012;35(6):805–25. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08035.x>
17. Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry.* 2002;159(7):1093–102. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1093>
18. Hilgetag CC, Théoret H, Pascual-Leone A. Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced “virtual lesions” of human parietal cortex. *Nat Neurosci.* 2001;4(9):953–7.
19. Penfield W, Rasmussen T. The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function. New York: Macmillan; 1950.
20. Vercammen A, Rushby JA, Loo C, Short B, Weickert CS, Weickert TW. Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;131(1-3):198–205. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.021>
21. Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, Kerkhoff G. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—a review of current data and future implications. *Neuropsychologia.* 2010;48(10):2789–810. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>
22. Antal A, Nitsche MA, Paulus W. External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport.* 2001;12(16):3553–5.
23. Modolo J, Denoyer Y, Wendling F, Benquet P. Physiological effects of low-magnitude electric fields on brain activity: advances from in vitro, in vivo and in silico models. *Curr Opin Biomed Eng.* 2018;8:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2018.09.006>
24. Kuo MF, Nitsche MA. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin EEG Neurosci.* 2012;43(3):192–9. <https://doi.org/10.1177/1550059412444975>
25. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol.* 2003;553(1):293–301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
26. Monte-Silva K, Kuo MF, Hesselthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul.* 2013;6(3):424–32. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
27. Medeiros LF, de Souza ICC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, et al. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry.* 2012;3:110. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00110>
28. Stagg CJ, O’Shea J, Kincses ZT, Woolrich M, Matthews PM, Johansen-Berg H. Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci.* 2009;30(7):1412–23. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06937.x>
29. Damasio H, Damasio A, Hamsher K, Varney N. CT scan correlates of aphasia and allied disorders. *Neurology.* 1979;29(4):572.
30. Kertesz A, Harlock W, Coates R. Computer tomographic localization, lesion size, and prognosis in aphasia and nonverbal impairment. *Brain Lang.* 1979;8(1):34–50. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(79\)90038-5](https://doi.org/10.1016/0093-934X(79)90038-5)
31. Mazzocchi F, Vignolo LA. Localisation of lesions in aphasia: clinical-CT scan correlations in stroke patients. *Cortex.* 1979;15(4):627–53. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(79\)80051-9](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(79)80051-9)
32. Cappa SF, Vignolo LA. “Transcortical” features of aphasia following left thalamic hemorrhage. *Cortex.* 1979;15(1):121–9. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(79\)80012-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(79)80012-X)
33. Damasio AR, Damasio H, Rizzo M, Varney N, Gersh F. Aphasia with nonhemorrhagic lesions in the basal ganglia and internal capsule. *Arch Neurol.* 1982;39(1):15–20. <https://doi.org/10.1001/archneur.1982.00510130017003>
34. Damasio AR. The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Comput.* 1989;1(1):123–32. <https://doi.org/10.1162/neco.1989.1.1.123>
35. James W. The principles of psychology. Vol. II. New York: Henry Holt and Company; 1890.
36. Mosso A. Concerning the circulation of the blood in the human brain. Leipzig: Verlag von Viet & Company; 1881.
37. Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol.* 1890;11(1-2):85–108. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1890.sp000321>
38. Huettel SA. Event-related fMRI in cognition. *Neuroimage.* 2012;62(2):1152–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.113>
39. Friston K. A short history of SPM. In: Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images. London: Elsevier/Academic Press; 2007. p. 3–9.
40. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* 2012;2(3):125–41. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
41. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage.* 2009;45(1 Suppl):S173–86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.055>
42. Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage.* 2012;59(3):2142–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
43. Van Dijk KR, Sabuncu MR, Buckner RL. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage.* 2012;59(1):431–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.044>
44. Mazaika PK, Hoeff F, Glover GH, Reiss AL. Methods and software for fMRI analysis of clinical subjects. *Neuroimage.* 2009;47 Suppl 1:S58.
45. Buckner RL, Bandettini PA, O’Craven KM, Savoy RL, Petersen SE, Raichle ME, et al. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(25):14878–83. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14878>
46. Biswal BB, Hyde JS. Contour-based registration technique to differentiate between task-activated and head motion-induced signal variations in fMRI. *Magn Reson Med.* 1997;38(3):470–6. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910380315>
47. Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.* 1997 Jun-Aug;10(4-5):165-70. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1492\(199706/08\)10:4/5<165::aid-nbm454>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1492(199706/08)10:4/5<165::aid-nbm454>3.0.co;2-7)

Ebelik Alanında Yapay Zekâ Kullanımı: Geleneksel Derleme *The Use of Artificial Intelligence in the Field of Midwifery: Traditional Review*

Helia Ighani¹, Pelin Başkurt^{2*}

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ebelik Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

¹Manisa Celal Bayar University, Graduate Education Institute, Department of Midwifery, Manisa, Türkiye

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Manisa, Türkiye

²Manisa Celal Bayar University, Faculty of Health Sciences, Department of Midwifery, Manisa, Türkiye

ÖZ

Giriş: Bu çalışmanın amacı, ebelik alanında yapay zekâ kullanılarak geliştirilen uygulamaların belirlenmesidir. Yapay zekâ temelli uygulamalar, sağlık verilerinden anlamlı bilgileri algoritmalarla seçerek ebelerin doğru karar verme, planlama, uygulama ve değerlendirme süreçlerinde etkili olmalarını sağlamaktadır. Özellikle sağlık alanında, yapay zekâ sistemleri tıbbi görüntülerin analizinde kullanılmakta ve bazı durumlarda anormallikleri uzmanlardan daha yüksek doğrulukla saptayabilme potansiyeli taşımaktadır. Yapay zekâ, gebelerde sağlık bakımının bireyselleştirilmesiyle gebelerin bakım sürecine aktif katılımını teşvik etmekte, ebelerin doğum sürecinde anne ve fetüsün durumunu izlemesinde, klinik müdahalelerin ve alınacak kararların belirlenmesinde, kadınların yaşamları boyunca karşılaşılabilecekleri infertilite, meme ve serviks kanseri gibi sağlık tehditlerinin öngörülmesi ve yönetilmesinde, ebelik eğitiminin kalitesini arttırmakta kullanılmaktadır.

Sonuç: Yapay zekâ kullanımının, dünya genelinde yapılan ebelik uygulamalarında kadın ve yenidoğan sağlığına ilişkin göstergelerde belirgin iyileşmeler sağladığı görülmektedir. Anne ve yenidoğan sağlığının korunması ve sürdürülmesine yönelik çalışmalarda yapay zekâ kullanımının artırılmasının, sağlık bakım kalitesinin yükseltilmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca yapay zekâ kullanımında etik değerler, mahremiyete saygı ve özerkliğin korunarak kullanılmasının önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Ebelik, yapay zekâ, teknoloji.

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to identify applications developed using artificial intelligence in the field of midwifery. Artificial intelligence-based applications enable midwives to be effective in their decision-making, planning, implementation, and evaluation processes by selecting meaningful information from health data using algorithms. Particularly in the healthcare sector, artificial intelligence systems are used in the analysis of medical images and, in some cases, have the potential to detect abnormalities with higher accuracy than specialists. Artificial intelligence encourages the active participation of pregnant women in the care process by personalising their healthcare, midwives monitor the condition of the mother and foetus during the birth process, determine clinical interventions and decisions to be taken, predict and manage health threats that women may encounter throughout their lives, such as infertility, breast and cervical cancer, and improve the quality of midwifery education.

Conclusion: The use of artificial intelligence has been shown to bring about significant improvements in indicators related to women's and newborn health in midwifery practices worldwide. Increasing the use of artificial intelligence in efforts to protect and maintain maternal and newborn health is considered to play an important role in improving the quality of healthcare. Furthermore, it has been concluded that it is important to use artificial intelligence while respecting ethical values, privacy, and autonomy.

Keywords: Midwifery, artificial intelligence, technology.

Giriş

Yapay zekâ, bilgisayar sisteminin insan beyni gibi bilişsel davranışlarını yaşamın her alanında uygulayabilecek ve eleştirel düşünme becerisini gerçekleştirebilecek bir teknolojik sistem olarak tanımlanmaktadır (1,2). Yapay zekâ kavramı, ilk kez Dortmund Konferansı'nda 1956 yılında John McCarthy tarafından, "minimum insan müdahalesiyle

insan gibi düşünebilen, algılayabilen, analiz ve sentez yapabilen, çıkarımlarda bulunarak doğru kararlar verebilen ve insan davranışlarını taklit edebilen makine ve programların geliştirilmesi" olarak tanımlanmıştır (3). Yapay zekaya ilişkin literatürde farklı tanımlamalara rastlanmakla birlikte, insan tarafından gerçekleştirilen davranışların, makineler aracılığıyla ortaya konulabilmesi olarak tanımlanabilmektedir. Özellikle

Cite this article as: Ighani H, Başkurt P. Ebelik Alanında Yapay Zekâ Kullanımı: Geleneksel Derleme. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):99-104. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1855673>

*Yazışma Adresi/ Correspondence Address: *Pelin Başkurt, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ebelik Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
E-posta: pelin.baskurt@cbu.edu.tr; H.İ.: 0009-0006-2639-4433; P.B.: 0000-0002-5904-8418

Geliş Tarihi/Received: 04.01.2026, Kabul Tarihi/Accepted: 14.04.2026, Çevrimiçi Yayın Tarihi/ Available Online Date: 27.08.2026



Creative Commons Atıf-Ticari Olmayan 4.0
Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

sağlık alanında, yapay zekâ sistemleri tıbbi görüntülerin analizinde kullanılmakta ve bazı durumlarda anormallikleri uzmanlardan daha yüksek doğrulukla saptayabilme potansiyeli taşımaktadır (1,4).

Sağlık alanında yapay zekâ, 1970’li yıllardan itibaren erken tanı ve tedavi süreçleri, tıbbi görüntüleme teknolojileri ve veri yönetimi gibi alanlarda kaydettiği önemli ilerlemelerle bir dönüm noktası olarak değerlendirilmektedir (5). Günümüzde, sağlık alanında üretilen verilerin giderek artması ve bu verilerin analiz edilmesinde insan gücü ile geleneksel yöntemlerin yetersiz kalması, yapay zekâ tabanlı teknolojilerin sağlık hizmetlerinde kullanılmasını zorunlu hale getirmiştir (6).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sağlık sistemlerinde mevcut veya potansiyel boşlukların giderilmesi, sağlık hizmetlerinin optimizasyonu, sağlıkta eşitsizliklerin azaltılması, sağlık uygulamalarının standartlaştırılması ile hizmet sunumunda verimlilik ve performansın artırılması amacıyla yapay zekâ teknolojilerinin kullanımını önermektedir (7). Sağlık hizmetlerinde yapay zekâ teknolojilerinin kullanımı; hastalıkların erken evrede saptanması, gereksiz tedavi uygulamalarının önlenmesi, maliyeti düşürmesi, tarama ve analiz süreçlerinin daha kısa sürede ve yüksek doğrulukla gerçekleştirilmesi, sağlık çalışanlarının karar verme süreçlerinin desteklenmesi ve bireylerin kendi sağlık durumlarını yönetebilmelerinin kolaylaştırılması gibi amaçlarla yaygınlaşmaktadır. Bu doğrultuda giyilebilir sağlık teknolojileri, mobil sağlık uygulamaları ve robotik sistemler gibi çeşitli yapay zekâ tabanlı çözümler geliştirilmiştir (1,6). Bunun yanı sıra, kadın sağlığı, doğum ve ebelik bakım hizmetleri kapsamında da yapay zekâ kullanımına yönelik ilginin giderek arttığı görülmektedir (4). Ebelerin özellikle klinik karar alma, kültürel değerler, bilgi eksiklikleri ve etik boyutlar açısından yapay zekâ teknolojilerine karşı şüpheli bir yaklaşım sergiledikleri gözlemlenmektedir (5).

DSÖ’ye göre ebe; gebelik, doğum ve doğum sonrasında kapsayan süreçte bakım ve danışmanlık hizmeti sunmak, normal doğumları bağımsız biçimde gerçekleştirmek ve yenidoğanın bakımını yürütmek üzere yetiştirilen bir meslek grubudur (7). T.C. Sağlık Bakanlığına göre ebe; anne ve çocuk sağlığı hizmetlerini yürüten, gebelik, doğum ve doğum sonu dönem hizmetleri sunan, doğum yaptıran, 0-6 yaş çocuk izlemleri ve aşılarını yapan, aile planlaması, kişisel temizlik kuralları, ilkyardım, bulaşıcı ve sosyal hastalıklardan korunma ve savaşla ilgili konularda birey, aile ve topluma sağlık eğitimi veren, insani ve ahlaki davranışları ile örnek olan, Bakanlık tarafından tescil edilmiş bir okuldan mezun profesyonel bir meslek mensubudur (8). Bilgi birikimi ve etik ilkelere dayanan ebelik mesleği, başlangıçta anneden kızına aktarılan geleneksel bir uğraş olarak ortaya çıkmış; zaman içinde mesleki dönüşüm ve ilerlemelerle birlikte profesyonel bir kimliğe dönüşmüştür (9).

Gebelik, doğum ve postpartum dönem her ne kadar fizyolojik bir süreç olarak kabul edilse de bu süreçlerde çeşitli istenmeyen

durumlar ve komplikasyonlarla karşılaşılabilir (6). Bu nedenle, gebelikte, doğum ve doğum sonrası dönemde yapay zekâ temelli uygulamalar aracılığıyla olası komplikasyonların erken tahmin ve zamanında müdahale edilmesi büyük önem taşımaktadır (6,10). Kadın sağlığı sorunu olan meme kanserinin erken tanı ve tedavisinde yapay zekâ destekli çalışmalar tanı, tedavi ve bakım kalitesinin artırılmasına yardımcı olmaktadır (4). Yapay zekâ destekli sistemler, obstetri alanında karşılaşılan karmaşık vakalarda kanıta dayalı ve hata riskini azaltan yönetim süreçlerinin uygulanmasını da sağlamaktadır (10). Kadınların bireysel sağlık durumları, yaşam tarzları, alışkanlıkları ve beklentileri göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş bakım planlarının geliştirilmesinde de yapay zekadan yararlanılmaktadır (1).

Ebeler, anne ve bebek sağlığı ile ilgilenen sağlık profesyonelleri olarak ebelik uygulamalarında yapay zekânın kullanımı ile verilen bakımın kalitesini birçok yönden geliştirebilmekte ve destekleyebilmektedirler. Gebelik, doğum ve doğum sonu dönemlerinde tanı, takip, tedavi ve bakım süreçlerinde aktif rol alan ebelerin, yapay zekâ uygulamaları hakkında bilgi sahibi olmaları büyük önem taşımaktadır (4). Yapay zekâ temelli uygulamalar, sağlık verilerinden anlamlı bilgileri algoritmalarla seçerek ebelerin doğru karar verme, planlama, uygulama ve değerlendirme süreçlerinde etkili olmalarını sağlamaktadır. Ebelikte, yapay zekâ teknolojileri elektronik sağlık kayıtları, mobil sağlık, tele-sağlık ve uzaktan hasta izleme gibi alanlarda yaygın olarak kullanılarak, bakım hizmetlerinin kalitesini artırırken eğitim süreçlerine de katkı sağlamaktadır (6).

Bu çalışmanın amacı, ebelik uygulamalarında yapay zekâ temelli geliştirilen uygulamaların belirlenmesidir. Bu uygulamaların ebelik bakım kalitesine ve ebelik eğitimine etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gebelik Döneminde Yapay Zekâ Kullanımı

Yapay zekâ teknolojileri, sürekli veri analizi ve makine öğrenimi olanaklarıyla doğum öncesi bakım hizmetlerinin güncel, hızlı, kapsamlı ve kaliteli bir şekilde sunulmasında kritik bir araç hâline gelmiştir. Yapay zekâ teknolojileri, gebelere sunulan sağlık bakımını bireyselleştirilmiş yaklaşımlar aracılığıyla desteklerken, aynı zamanda sağlık okuryazarlığını artırarak gebelerin bakım sürecine aktif katılımını teşvik etme potansiyeline sahiptir. Bu sistemler beslenme, fiziksel aktivite, psikolojik destek ve doğuma hazırlık gibi alanlarda eğitim ve müdahale olanağı sağlayarak bütüncül bir doğum öncesi bakım sunmaktadır. Örneğin, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen “Annelik Yolculuğu” mobil uygulaması, gebelikten lohusalığa ve 0-2 yaş bebek gelişimine kadar uzanan süreçte haftalık izlem, beslenme, eğitim içerikleri ve hatırlatma sistemleri aracılığıyla kadın ve çocuk sağlığını bütüncül olarak desteklemeyi amaçlayan ücretsiz bir dijital sağlık platformudur (11). Yapay zekâ destekli sistemler gebelik bakım hizmetleri,

geleneksel klinik odaklı süreçlerden çıkarak, gebeyi merkeze alan, verimli, etkili ve sürdürülebilir bir bakım modeline dönüşmektedir. Yapay zekâ destekli sistemler, gebelik ve doğum öncesi dönemde risklerin tespit edilmesi ve yönetilmesinde etkin araçlar olarak kullanılmaktadır (10,12). Doğum öncesi yapay zekâ destekli sistemlerin kullanımındaki en yaygın amaç erken doğum, doğum ağırlığı, preeklampsi, maternal ve neonatal mortalite, hipertansif bozukluklar ile postpartum depresyon gibi gebelikle ilişkili durumların öngörülmesini sağlamaktır (12). Doğumsal anomali risk tespiti, fetal monitörizasyon, ultrasonografi ve plasenta değerlendirmesi gibi verileri nesnel şekilde analiz ederek gebelikte kapsamlı risk değerlendirmesi ve erken tanı sağlamanın yanı sıra, ilaç güvenliği ve uzaktan gebelik takibi gibi alanlarda da kullanılmaktadır (10,12).

Akıllı yüzük ve saat gibi giyilebilir teknolojik araçlar, vücut sıcaklığı, kalp hızı değişkenliği, nabız, solunum hızı, oksijen satürasyonu, kan basıncı, fetal kalp hızı ve uterus kontraksiyonları gibi fizyolojik ölçümleri izleyebilmektedir. Bu teknolojik araçlar, uyku kalitesi, uyku süresi, hasta konumu ve aktiviteler gibi davranışsal verileri de takip ederek, gebelikle ilişkili gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi gibi riskli durumların erken tespit edilmesine olanak sağlamaktadır (2,12). Giyilebilir akıllı cihazlar, gebelerin ev ortamında takip edilmesine olanak sağlamakta, özellikle sağlık hizmetlerine ulaşımın kısıtlı olduğu bölgelerde erişimi kolaylaştırmakta ve doğum öncesi bakım hizmetlerinin kullanımını artırabilecek bir potansiyel sunmaktadır. Bu tür teknolojiler, maternal ve fetal izlemde modern bir yaklaşım sağlamakta ve doğum öncesi bakımlarda uygulama kolaylığı sunmada önemli bir rol oynamaktadır (12).

Gebelik döneminde mobil sağlık uygulamaları, gebenin ve fetüsün sağlık durumunu izlemek ve değerlendirmek, gebelik sırasında yüksek riskli durumları takip etmek, gebelik süreci hakkında bilgilendirme sağlamak ve sağlıklı yaşam tarzı davranışlarını teşvik etmek amacıyla kullanılmaktadır. Chiodi (2020) tarafından geliştirilen “Is it Premature?” mobil sağlık uygulaması, gebelere erken doğum riski ve belirtileri hakkında bilgilendirme sağlamaktadır (13). Al Hashmi ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir diğer mobil uygulama olan “SEESPA”, gebelerin gestasyonel diyabet (GDM) ile ilgili sağlık bilgilerine ulaşmasını sağlamak ve kan şekeri düzeyleri, vücut ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ile fiziksel aktivitelerini kaydederek izlemelerine olanak tanımak amacıyla tasarlanmıştır (12,14). Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen “Annelik Yolculuğu” mobil uygulaması, gebelikten doğum sürecine, lohusalık döneminden 0–2 yaş bebek gelişimine kadar kadın ve çocuk sağlığını kapsamlı bir biçimde desteklemeyi amaçlayan ücretsiz bir dijital sağlık aracıdır. Uygulama, haftalık gebelik takibi, beslenme ve fiziksel aktivite önerileri, doğum hazırlığı, emzirme ve lohusalık desteği, aşı ve muayene hatırlatıcıları ile bebek gelişiminin izlenmesi gibi çok boyutlu içerikler sunarak kullanıcıların sağlık yönetimini desteklemektedir (11).

Ansbacher Feldman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yapay zekânın, birinci trimesterde gebelerin demografik özellikleri, tıbbi öykülerine dayanarak preeklampsi gelişme riskini belirlemede kullanılmıştır. Gebeden alınan biyomarkarlara göre preeklampsi risk değerleri tanımlanmış ve analizlere göre preeklampsi riski yüksek bulunmuştur (15). Gupta ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, gebelikte hipertansiyon gelişimini öngörmek amacıyla plasentanın ultrason görüntülerindeki doku tekstür analizinin yapay zekâ algoritmaları ile değerlendirildiği ve bu sayede hipertansif bozuklukların tahmin edilmesinde yüksek doğruluk elde edildiği bildirilmiştir (16). Yapay zekâ algoritmaları, gestasyonel diyabetin (GDM) tanı, izlem ve yönetim süreçlerinde uygulanmakta olup hem maternal hem de fetal sonuçların iyileştirilmesinde kullanılmaktadır. Yapay zekâ, glikoz düzeylerindeki değişim ve eğilimleri saptayarak hem gebelere hem de sağlık profesyonellerine zamanında müdahale olanağı sunmaktadır (12). Moreira ve arkadaşları tarafından geliştirilen yapay zekâ temelli tahmin modeli, gestasyonel diyabete ilişkin semptomlar ve risk faktörlerini içeren veri tabanları kullanılarak değerlendirildiğinde, yüksek doğruluk oranlarıyla performans gösterdiği bulunmuştur (17). Alzakari ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yapay zekâ temelli bir model kullanılarak ölü ve canlı doğumların tahmin edilmesi hedeflenmiştir. Bulgular, modelin %97,91 doğrulukla ölü ve canlı doğumları öngördüğünü ortaya koymuştur (18). Yapay zekâ destekli ultrasonografinin, gebelik sürecinde ortaya çıkabilecek olası komplikasyonların tanısında kolaylık sağlayarak, sağlık profesyonellerine klinik karar alma süreçlerinde ve doğru müdahalelerin planlanmasında destek sunabileceği düşünülmektedir (2,12). İspanya’da, ilk trimesterdeki 244 gebe üzerinde yapılan araştırmada, katılımcılara demir, folik asit, potasyum iyodür ve multivitamin kullanımları sorulmuş olup elde edilen veriler ile iyotlu tuz, takviyeler ve iyot açısından zengin gıdaların alımı gibi değişkenler kullanılarak oluşturulan yapay sinir ağı modeli, erken gebelikte iyot eksikliğini başarılı şekilde tahmin etmiş ve sağlık profesyonellerinin uygun tanı sürecinde rehberlik edebileceği gösterilmiştir (19).

Tüm bu yapay zekâ temelli uygulamalar, gebelik sürecinde erken tanı, sürekli izlem, zamanında müdahale, kişiselleştirilmiş bakım sunmakta olup sağlık eşitsizliklerinin azaltılması açısından doğum öncesi bakımın etkinliğini artırmakta ve olumlu katkılar sağlamaktadır. Bu bağlamda, doğum öncesi bakım hizmetlerinin sunumunda modern teknoloji odaklı yaklaşımların entegrasyonu kritik bir önem taşımaktadır (12).

Doğumda Yapay Zekâ Kullanımı

Ebeler, doğum süreci boyunca anne ve fetüsün durumunu izlemekte olup bu süreçte gerçekleştirilecek klinik müdahalelerin ve alınacak kararların belirlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Yapay zekâ sistemleri, ebelerin karar verme

süreçlerini destekleyerek, klinik durumlara ilişkin daha hızlı ve doğru değerlendirmeler yapmalarına ve uygun müdahale önerileri geliştirmelerine katkı sağlamaktadır (1,2).

Idowu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, gebelerde erken doğum riskini belirlemek amacıyla yapay zekâ temelli bir model geliştirilmiştir (20). Ayrıca doğum sırasında, kullanılan kardiyotokografinin yorumlanması uzmanlık gerektirdiğinden, yanlış beyanlar ve müdahalelere neden olabildiğinden, bu süreci kolaylaştırmak ve anne-fetüs sağlık sonuçlarını iyileştirmek amacıyla yapay zekâ tabanlı algoritmaların kullanımı önerilmektedir (21). Kim tarafından yapılan çalışmada, yapay zekâ teknolojilerinin ultrasonografi temelli fetal izlemede klinik değerlendirmelere yardımcı olabildiği, doğum eylemi sırasında sezaryen gerekliliğinin nesnel biçimde belirlenmesini ve klinik kararlara önemli katkılar sunabileceğini ortaya koymuştur (22). Ghi ve arkadaşları, doğum sırasında fetüsün oksiput anterior (OA) ve oksiput posterior (OP) pozisyonlarını otomatik olarak ayırt edebilen yenilikçi bir yapay zekâ yaklaşımı geliştirmiştir. Araştırma, bu yapay zekâ modelinin, ultrasonografik görüntülerden fetüs pozisyonlarını doğru ve hızlı bir şekilde sınıflandırmada etkili olduğunu göstermiştir (23). Ebelerin ultrasonografi yetkisinin bulunmadığı ülkelerde yapay zekâ destekli ultrasonografi kullanımının ebelerin uygulamalarını kolaylaştıracağı ve bu sebeple klinik kararlar süreçlerinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Doğum Sonrası Dönemde Yapay Zekâ Kullanımı

Doğum sonrası süreç hem ebelik hizmetleri hem de tıbbi müdahaleler açısından son derece kritik bir öneme sahip olup, annelerin karşılaşılabileceği olası komplikasyonların etkin bir şekilde yönetilmesini gerektirmektedir (1,6,24). Son zamanlarda yapay zekâ kullanımı postpartum dönemde hızla artmaktadır. Yapay zekâ, doğum sonrasında anne ve bebeğin sağlık durumunun izlenmesi, risklerin değerlendirilmesi ve gerektiğinde müdahalelerin planlanması gibi kritik işlevleri içermektedir. Ayrıca, teşhis doğruluğunu artırma, tedavi planlarını bireyselleştirme ve hasta takibini iyileştirme konusunda önemli kolaylıklar sunmaktadır (6).

Postpartum dönemde en sık görülen komplikasyonlar arasında kanama, enfeksiyon, hipertansif bozukluklar ve doğum sonrası depresyon yer almaktadır. Doğum sonrası dönemde ortaya çıkan komplikasyonların bir kısmı, hastanede verilen akut bakım sırasında tespit edilememekte ve çoğunlukla taburculuktan sonra kendini göstermektedir. Bu nedenle, risk taşıyan annelerin taburculuk öncesinde belirlenmesi büyük önem arz etmektedir. Bu komplikasyonları önceden tahmin etmek oldukça güçtür ve ortaya çıktığında hem aile hem de toplum için önemli tıbbi ve sosyoekonomik yükler oluşturmaktadır (1,6,24). Postpartum dönemde anne ölümünün büyük bir kısmı, kanama nedeniyle meydana gelmektedir (6). Venkatesh ve arkadaşlarının yapmış

oldukları çalışmada, doğum sonu kanama riskini tahmin etmek için makine öğrenmesi ve istatistiksel modeller kullanılmış ve postpartum hemorajiyi geleneksel yöntemlere göre daha yüksek doğrulukla öngörebildiği belirlenmiştir (25). Fauziah ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, doğum sonrası kan kaybının ölçülmesinde dijital görüntü işleme tekniklerinin kullanımı incelenmiş olup bu teknolojilerin geleneksel ölçüm yöntemlerine kıyasla daha hassas ve güvenilir sonuçlar sağladığı görülmüştür (26).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı alan ve doğum sonrası taramaya katılmayan kadınlarda, doğumdan iki yıl sonra metabolik risklerin ve Tip II diyabete dönüşme oranlarının yüksek olduğu görülmektedir (6). Caballero-Ruiz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, gebelik diyabeti yönetimi için bir web tabanlı klinik karar destek sistemi geliştirmiştir. Bu sistem, otomatik diyet reçetesi oluşturma ve insülin ihtiyacını tespit etme gibi işlevlerle, hastaların tedavi süreçlerini iyileştirmeyi hedeflemiştir. Araştırmanın sonuçları, gebelik diyabeti olan hastaların tedavi yönetimini daha verimli hale getirdiğini ve diyet ile insülin gereksinimlerini doğru bir şekilde belirlemede etkili olduğunu ortaya koymuştur (27). İngiltere’de 2009–2015 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada, 422.509 doğum verisi kullanılarak doğum sonrası 12 haftalık dönemdeki komplikasyonları tahmin etmek amacıyla bir yapay zekâ makine öğrenimi modeli geliştirilmiş olup postpartum hipertansif bozukluklar ve yara yeri enfeksiyonu riskini öngörmeye başarılı olduğu bulunmuştur (28). Postpartum dönemde kadınların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir sağlık sorunu da pelvik organ prolapsusudur (2). Yin ve Wang tarafından gerçekleştirilen çalışmada, pelvik organ prolapsusu tanısı almış postpartum kadınlarda, yapay zekâ algoritmalarıyla işlenmiş ultrason görüntüleri eşliğinde pelvik taban rehabilitasyon eğitiminin etkinliği incelenmiş ve rehabilitasyon eğitimi alan grupta pelvik taban kas gücü ve levator ani kas kalınlığında belirgin iyileşme sağlandığı görülmüştür (29).

Fiziksel bakımın yanı sıra, postpartum dönemde psikolojik bakımın da önemli bir bileşen olduğu vurgulanmaktadır. Bu dönemde sık karşılaşılan ciddi komplikasyonlardan biri olan postpartum depresyon, maternal morbidite üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmektedir (30). Andersson ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, daha önce depresyon tanısı almamış kadınlar arasında doğum sonrası depresif semptomlar gösteren bireyleri tahmin etmek için yapay zekâ destekli sistem geliştirilmiştir. Geliştirilen sistem ile depresif semptomları gösteren kadınları yüksek doğrulukla sınıflandırmada başarılı olduğunu ortaya koymuştur (31). Gabrieli ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, bebeklerin ağlama seslerinin akustik özelliklerini kullanarak annelerde doğum sonrası depresyonu tespit etmek için yapay zekâ kullanılarak yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu yapay zekâ temelli yaklaşım, web veya mobil uygulamalara entegre edilebilecek şekilde tasarlanmış olup,

depresif anneleri %89.5 doğruluk oranıyla belirlemede başarılı olmuştur (32).

Postpartum izlemde yapay zekanın kullanımı, kadın doğum uzmanları ile ebeler arasındaki değerlendirme tutarsızlıklarını önleyerek, bakım ve tedavi süreçlerini daha tutarlı hale getirmektedir. Kadınların aktif katılımı, sağlıkla ilgili komplikasyonların erken tespiti ve buna bağlı olarak erken tanı ve tedavi imkânı sunmaktadır. Bu süreçte, özellikle ebeler olmak üzere tüm sağlık çalışanlarının, yapay zekâ sistemlerinin sunduğu yeniliklere uyum sağlaması sağlık bakım hizmetlerinin kalitesinin arttırılması için oldukça önemlidir (6).

Kadın Sağlığına Yönelik Yapay Zekâ Kullanımı

Günümüzde jinekoloji alanında yapay zekâ uygulamaları hızla artmakta, artan hastalık prevalansı ile tanı ve bakım süreçlerinin iyileştirilmesini zorunlu hale getirmektedir. Yapay zekâ, kadınların yaşamları boyunca karşılaşılabilecekleri infertilite, meme ve serviks kanseri gibi sağlık tehditlerinin öngörülmesi ve yönetilmesinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Gelişen teknolojiler, sağlık sorunlarının tanı ve tedavi süreçlerini daha hızlı hale getirerek morbiditeyi düşürmekte ve bu sorunların önlenmesinde de kritik bir rol üstlenmektedir. Kadın sağlığına yönelik yapay zekâ tabanlı uygulamalar arasında robotik cerrahi, laparoskopik cerrahi ve tele-sağlık hizmetleri gibi teknolojiler önemli bir yer tutmaktadır (2,33,34).

Kadın sağlığını izlemeye yönelik, dijital medya, web tabanlı platformlar, tele-sağlık hizmetleri, giyilebilir teknolojiler ve mobil sağlık uygulamaları gibi çeşitli araçlar kullanılmaktadır. Menstrüel döngü takibi ve ovülasyon izleme gibi özellikler sunan mobil uygulamalar, üreme sağlığını desteklemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (34). Eschler ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, son on yılda menstrüel sağlık alanındaki uygulamaların kullanım oranının arttığı ve bu uygulamaların, genellikle menstrüel döngü takibi ile doğal aile planlaması yöntemleri kapsamında ovülasyon dönemlerinin izlenmesinde kullanıldığı bulunmuştur (35). Anderson ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, ergenlerde üreme sağlığı danışmanlığı için dijital flaş kartlarının kullanımına odaklanılmıştır. Araştırma, dijital flaş kartlarının ergenlerin üreme sağlığı bilgilerini öğrenmelerini ve bu bilgileri hatırlamalarını sağladığını, dolayısıyla eğitim sürecinde etkin bir araç olarak işlev gördüğünü ortaya koymaktadır (36).

Ebelik Eğitiminde Yapay Zekâ Kullanımı

Ebelik, anne ve yenidoğan sağlığı ile toplum sağlığının korunması ve sürdürülmesinde görev alan önemli bir meslek grubudur. Ebelik eğitimi, karmaşık bilgi ve becerilerin edinilmesini gerektiren önemli bir süreçtir. Bu süreçte yapay zekâ, farklı şekillerde etkin olarak kullanılabilir (5). Ebelik eğitiminde yapay zekâ kullanımı, eğitimin kalitesini arttırmakta ve standart bir eğitim sunmaktadır. Ebelik eğitimi

kapsamında, gerçek ortam koşullarını yansıtan simülasyon materyalleri aracılığıyla, öğrencilerin doğum ve acil durumlar gibi uygulamalarda deneyim kazanmaları, pratik yapmaları ve özellikle gerçek hayatta karşılaşılabilecekleri vakalara daha etkili hazırlık yapmalarını mümkün hale getirmektedir (2,5). Ayrıca yapay zekâ teknolojileri, ebelik eğitiminde öğrenci başarısını artırma açısından önemli bir potansiyele sahiptir. Bu teknolojiler, öğrencilerin bireysel ihtiyaçlarına göre özelleştirilmiş öğrenme deneyimleri sunarak eğitim süreçlerini daha etkili hale getirebilmektedir (5).

Son yıllarda sağlık eğitimi alanında, bilgi tabanlı sohbet robotları ve Metaverse gibi teknolojilerin kullanımı dikkat çekmektedir. Özellikle, ChatGPT'nin gerçek yaşam senaryolarını simüle ederek hasta etkileşimleri oluşturabilmesi ve Metaverse'in hemşire ve ebelerle güvenli bir ortamda sanal gerçeklik simülasyonları sunarak etkili pratik yapmalarını sağlaması ön plana çıkmaktadır. Ebelik eğitiminde bu teknolojilerin entegrasyonu, öğrenme deneyimini zenginleştirerek, uzaktan gebe ve lohusa izleme becerilerinin kazandırılmasına olanak tanımaktadır (5).

Yapay zekâ kullanımı, olumlu sonuçların elde edilmesine katkı sağlamakla birlikte, etik ikilemler ve ön yargılar gibi sorunlara da yol açabilmektedir. Ebelik eğitiminde yapay zekânın potansiyel uygulamaları ve fırsatlarının yanı sıra, bu teknolojinin eğitim planına dahil edilmesi gerektiği ve eğitimcilerin de yapay zekâyı ebeliğe entegre etmede önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır. Ancak, yapay zekânın eğitimdeki kullanımı sınırlı kalmakta olup, entegrasyon sürecinde etik sorunlar, veri güvenliği ve algoritmik önyargılar gibi unsurların dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Ebelik eğitiminde yapay zekâ kullanımına ilişkin öne çıkan riskler arasında yanlış bilgi, mahremiyet, insan etkileşiminin azalması, özerkliğe saygının ihlali, intihal ve gizlilik endişeleri yer almaktadır (2,5). Bu unsurlar göz önüne alındığında yapay zekanın klinik uygulamalarda da etik ihlallere neden olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç ve Öneriler

Literatüre bakıldığında yapay zekâ destekli uygulamaların sağlık alanında sıklıkla kullanıldığı ve ebelik uygulamalarında tercih edildiği görülmektedir. Yapay zekâ kullanımının, dünya genelinde yapılan ebelik uygulamalarında kadın ve yenidoğan sağlığına ilişkin göstergelerde belirgin iyileşmeler sağladığı görülmektedir. Ebelik uygulamalarının tüm süreçleri göz önüne alındığında doğum sürecinde kullanılmak üzere geliştirilen yapay zekâ destekli çalışmaların yetersiz olduğu bulunmuştur. Doğum sürecinin anne ve yenidoğan sağlığının korunması ve sürdürülmesinde kritik bir dönem olduğu bilinmekte olup doğum sürecine dair yapay zekâ destekli çalışmaların arttırılmasının önemli ve gerekli olduğu düşünülmektedir. Yapay zekâ kullanımının erken tanı ve tedaviyi desteklemesinin, sağlık bakım hizmetlerinin kalitesinin arttırılmasında kritik bir role

sahip olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca yapay zekâ kullanımında etik değerler, mahremiyete saygı ve özerkliğin korunarak kullanılmasının önemli sonucuna ulaşılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yoktur.

Yazar Katkıları: Fikir - HI, PB; Tasarım - HI, PB; Denetleme - HI, PB; Analiz ve Yorum - HI, PB; Literatür Taraması - HI, PB; Yazıyı Yazan - HI, PB; Eleştirel İnceleme - HI, PB

Kaynaklar

- Karakaya N. Ebelikte yapay zeka. Sağlık & Bilim 2023; Ebelik-IV:21.
- Çörekçioglu N, Menekşe A. Jinekoloji ve doğumda yapay zekanın rolü. Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi 2025;6(1):57-67.
- McCarthy J, Minsky M, Rochester N, Shannon C. A Proposal for the Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence, August 31, 1955. AI Magazine 2006;27:12-14.
- Özbaş S, Özkahraman Koç Ş, Gerey S. Ebelik Öğrencilerinin Yapay Zekaya Yönelik Genel Tutumlarının Değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2025;16(2):187-195. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.1616904>
- Bulut B, Hüseyinoğlu S. Ebelik eğitiminde yapay zekâ ve öğrenci başarısına etkisi. İçinde: Ebelik ve kadın sağlığı üzerine güncel araştırmalar. 2024; 19-42.
- Göçmez S, Yağmur Gür E. Postpartum komplikasyon yönetiminde yapay zekâ teknolojisi ve ebelik bakımına katkısı. Anatolian J Health Res 2024; 5(2): 189-193. <http://dx.doi.org/10.61534/anatoljhr.1402380>
- World Health Organization. WHO calls for safe and ethical AI for health. 2023. <https://www.who.int/news/item/16-05-2023-who-calls-for-safe-and-ethical-ai-for-health> (Erişim Tarihi: 18.02.2026)
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Ebe görev ve tanımları. (2024). <https://resmigazete.gov.tr/eskiler/2024/12/20241203-2.htm> Erişim tarihi: 25.11.2025
- Yücel U, Pişinciol M. Türkiye'deki Ebelik Bölümlerinde Yürütülen Ebelik Tarihi Eğitiminin Değerlendirilmesi. YOBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2025;6(2):214-223. <https://izlik.org/JA88BZ88BA>
- Soğukpınar N. Normal ve riskli gebeliklerin takibinde yapay zeka. Sağlık & Bilim 2025; Ebelik-II, 31.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Annelik Yolculuğu mobil uygulaması yayında (2025). <https://annelikyolculugu.saglik.gov.tr/> Erişim tarihi: 04.11.2025.
- Karabulut G, Kavlak O. Teknoloji tabanlı doğum öncesi bakım. 7th International Current Issues Congress on Medicine, Nursing, Midwifery, Health Sciences 2025, <https://doi.org/10.30546/19023.978-9952-8573-7-5.2025.8996>.
- Chiodi LC. Desenvolvimento e avaliação de tecnologia m-health direcionada as gestantes com risco para o nascimento pre-termo: uma expressão do design thinking (Doctoral dissertation, Universidade de Sao Paulo) 2020. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22133/tde-06072020-144926/> Erişim tarihi: 04.11.2025
- Al Hashmi I, Alsabti H, Al Omari O, Al Nasser Y, Khalaf A. Development, feasibility and acceptability of a self-efficacy-enhancing smartphone application among pregnant women with gestational diabetes mellitus: single-arm pilot clinical trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Apr 23;22(1):358. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04684-1>.
- Ansbacher-Feldman Z, Syngelaki A, Meiri H, Cirkin R, Nicolaides KH, Louzoun Y. Machine-learning-based prediction of pre-eclampsia using first-trimester maternal characteristics and biomarkers. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Dec;60(6):739-745. <https://doi.org/10.1002/uog.26105>.
- Gupta K, Balyan K, Lamba B, Puri M, Sengupta D, Kumar M. Ultrasound placental image texture analysis using artificial intelligence to predict hypertension in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Dec;35(25):5587-5594. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1887847>.
- Moreira MW, Rodrigues JJ, Kumar N, Al-Muhtadi J, Korotaev V. Evolutionary radial basis function network for gestational diabetes data analytics. J Comput Sci 2018;27:410-417. <https://doi.org/10.1016/j.jocs.2017.07.015>
- Alzakari SA, Aldrees A, Umer M, Cascone L, Innab N, Ashraf I. Artificial intelligence-driven predictive framework for early detection of still birth. SLAS Technol. 2024 Dec;29(6):100203. <https://doi.org/10.1016/j.slast.2024.100203>.
- Murillo-Llorente MT, Fajardo-Montañana C, Perez-Bermejo M. Artificial Neural Network for Predicting Iodine Deficiency in the First Trimester of Pregnancy in Healthy Women. Tohoku J Exp Med. 2020 Nov;252(3):185-191. <https://doi.org/10.1620/tjem.252.185>.
- Idowu IO, Fergus P, Hussain A, Dobbins C, Khalaf M, Eslava RVC, Keight R. Artificial intelligence for detecting preterm uterine activity in gynecology and obstetric care. International conference on computer and information technology 2015:215-220. DOI 10.1109/CIT/IUCC/DASC/PICOM.2015.31
- Delanerolle G, Yang X, Shetty S, Raymont V, Shetty A, Phiri P, Papangama DK, Tempest N, Majumder K, Shi JQ. Artificial intelligence: A rapid case for advancement in the personalization of Gynaecology/Obstetric and Mental Health care. Womens Health (Lond). 2021 Jan-Dec;17:17455065211018111. <https://doi.org/10.1177/17455065211018111>.
- Kim YH. Artificial intelligence in medical ultrasonography: driving on an unpaved road. Ultrasonography. 2021 Jul;40(3):313-317. <https://doi.org/10.14366/ug.21031>.
- Ghi T, Conversano F, Ramirez Zegarra R, Pisani P, Dall'Asta A, Lanzone A, Lau W, Vimercati A, Iliescu DG, Mappa I, Rizzo G, Casciaro S; International Study group on Labor ANd Delivery Sonography (ISLANDS). Novel artificial intelligence approach for automatic differentiation of fetal occiput anterior and non-occiput anterior positions during labor. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Jan;59(1):93-99. <https://doi.org/10.1002/uog.23739>.
- Tektaş M, Demirelöz Akyüz M. Doğum sonu yönetiminde yapay zekâ kullanımı. Sağlık & Bilim 2025; Ebelik II (Ed. Ayten Dinç). Efe Akademi Yayınları.
- Venkatesh KK, Strauss RA, Grotegut CA, Heine RP, Chescheir NC, Stringer JSA, Stamilio DM, Menard KM, Jelovsek JE. Machine Learning and Statistical Models to Predict Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol. 2020 Apr;135(4):935-944. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003759>.
- Fauziah SF, Suryono S, Widayawati MN. Postpartum blood loss measurement using digital image processing. E3S Web of Conferences 2018;31:01006.
- Caballero-Ruiz E, García-Sáez G, Rigla M, Villaplana M, Pons B, Hernandez ME. A web-based clinical decision support system for gestational diabetes: Automatic diet prescription and detection of insulin needs. Int J Med Inform. 2017 Jun;102:35-49. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.02.014>.
- Betts KS, Kisely S, Alati R. Predicting common maternal postpartum complications: leveraging health administrative data and machine learning. BJOG. 2019 May;126(6):702-709. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15607>.
- Yin P, Wang H. Evaluation of Nursing Effect of Pelvic Floor Rehabilitation Training on Pelvic Organ Prolapse in Postpartum Pregnant Women under Ultrasound Imaging with Artificial Intelligence Algorithm. Comput Math Methods Med. 2022 Apr 25;2022:1786994. <https://doi.org/10.1155/2022/1786994>.
- Cirban Ekrem E, Daşkan Z. Perinatal Dönemde Yapay Zekâ Teknolojisinin Kullanımı. EHTA. 2021;5(2):147-162. <https://doi.org/10.52148/eha.980568>
- Andersson S, Bathula DR, Iliadis SI, Walter M, Skalkidou A. Predicting women with depressive symptoms postpartum with machine learning methods. Sci Rep. 2021 Apr 12;11(1):7877. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86368-y>.
- Gabrieli G, Bornstein MH, Manian N, Esposito G. Assessing Mothers' Postpartum Depression From Their Infants' Cry Vocalizations. Behav Sci (Basel). 2020 Feb 6;10(2):55. <https://doi.org/10.3390/bs10020055>.
- Karagöl B, Bilmez G, Aröz A, Şahin S. Kadın Sağlığı Alanında Teknoloji Kullanımı ve Bakım. TSAD. 2023;4(3):57-69. <https://izlik.org/JA27SH33TZ>
- Yasatekin T. Kadın Sağlığı ve Dijital Dönüşüm: Dijital Sağlık Okuryazarlığı. KASHED. 2025;11(2):59-68. <https://izlik.org/JA49AJ87NW>
- Eschler J, Menking A, Fox S, Backonja U. Defining Menstrual Literacy With the Aim of Evaluating Mobile Menstrual Tracking Applications. Comput Inform Nurs. 2019 Dec;37(12):638-646. <https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000000559>.
- Anderson MA, Price R, Miller TP, Lamichhane R, Yoost JL. Use of digital flashcards for reproductive health counseling among adolescents. PEC Innov. 2025 May 6;6:100401. <https://doi.org/10.1016/j.pecinn.2025.100401>.

Ehlers-Danlos Sendromunda Terapötik Egzersiz Yaklaşımlarının İncelenmesi: Bir Derleme

An Examination of Therapeutic Exercise Approaches in Ehlers-Danlos Syndrome: A Review

Ela Alkaya¹, Ece Uysal Altunbilek²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ankara, Türkiye

¹Yüksek İhtisas University Graduate School of Education, Ankara, Türkiye

²Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, Türkiye

²Yüksek İhtisas University Faculty of Health Sciences, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Ehlers-Danlos Sendromu (EDS), bağ dokusunun yapısal bileşenlerindeki bozukluklara bağlı olarak gelişen ve çoklu sistemleri etkileyebilen kalıtsal bir hastalık grubudur. Eklem hipermobilitesi, instabilite, kronik ağrı, kas kuvvetsizliği ve propriyoseptif yetersizlik gibi klinik özellikler, bireylerin fiziksel aktivite düzeyini azaltarak fonksiyonel kapasitenin düşmesine neden olmaktadır.

Bu derlemede, EDS tanılı bireylerde terapötik egzersiz yaklaşımlarının incelemek amacıyla PubMed, Scopus, Google Akademik ve Web of Science veri tabanları taranmış; 2006–2025 yılları arasında yayımlanan İngilizce ve Türkçe çalışmalar değerlendirilmiştir. Literatür taraması sonucunda randomize kontrollü çalışmalar, klinik araştırmalar, sistematik derlemeler ve ilgili gözlemsel çalışmalar dahil edilerek anlatısal (narrative) derleme yöntemiyle sentezlenmiştir.

Literatür bulguları, progresif direnç egzersizlerinin kas kuvveti ve eklem stabilitesi üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini; düşük etkili aerobik egzersizlerin kardiyorespiratuar uygunluk ve günlük yaşam performansını destekleyebileceğini göstermektedir. Propriyosepsiyon ve denge odaklı egzersizlerin postüral kontrolü iyileştirebileceği ve düşme riskini azaltabileceği, solunum egzersizlerinin ise inspiratuar kas gücü ve akciğer fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmektedir. Ayrıca yoga, esneme ve gevşeme temelli uygulamaların uygun şekilde modifiye edilerek uygulandığında semptom yönetimine katkı sağlayabileceği belirtilmektedir.

Sonuç: Bireysel semptomlara ve fonksiyonel düzeye göre planlanan egzersiz programlarının ağrı kontrolü, fonksiyonel bağımsızlık ve yaşam kalitesinin artırılmasında önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtların sınırlı olması nedeniyle daha yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu derlemenin amacı, EDS tanılı bireylerde uygulanan terapötik egzersiz yaklaşımlarının incelemek ve bu müdahalelerin klinik etkilerini ortaya koymaktır.

Anahtar Sözcükler: Ehlers-Danlos Sendromu, egzersiz, eklem instabilitesi, rehabilitasyon, fonksiyonel durum

ABSTRACT

Introduction: Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) is a heterogeneous group of inherited connective tissue disorders characterized by defects in the structural components of connective tissue and involvement of multiple organ systems. Clinical features such as joint hypermobility, instability, chronic pain, muscle weakness, and proprioceptive impairment may reduce physical activity levels and lead to decreased functional capacity.

In this review, PubMed, Scopus, and Web of Science databases were searched to examine therapeutic exercise approaches in individuals with EDS. Studies published between 2006 and 2025 in English and Turkish were included. As a result of the literature review, randomized controlled trials, clinical studies, systematic reviews, and relevant observational studies were included and synthesized using a narrative review approach.

The findings suggest that progressive resistance exercises may improve muscle strength and joint stability, while low-impact aerobic exercises may support cardiorespiratory fitness and daily functional performance. Proprioception and balance-focused exercises may enhance postural control and reduce fall risk, whereas respiratory exercises may improve inspiratory muscle strength and pulmonary function. Additionally, yoga, stretching, and relaxation-based interventions, when appropriately modified, may contribute to symptom management.

Conclusion: Exercise programs tailored to individual symptoms and functional levels may play an important role in improving pain control, functional independence, and quality of life in individuals with EDS. However, further high-quality studies are needed due to the limited evidence available.

The aim of this review is to examine therapeutic exercise approaches in individuals with EDS and to present the clinical effects of these interventions.

Keywords: Ehlers-Danlos Syndrome, exercise, joint instability, rehabilitation, functional status

Cite this article as: Alkaya E, Uysal Altunbilek E. Ehlers-Danlos Sendromunda Terapötik Egzersiz Yaklaşımlarının İncelenmesi: Bir Derleme. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):105–110. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1902821>

GİRİŞ

Ehlers-Danlos Sendromu (EDS), başta kolajen olmak üzere bağ dokusunun yapısal ve fonksiyonel bozuklukları ile karakterize edilen ve gastrointestinal, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemlerini etkileyebilen kalıtsal heterojen bir bağ dokusu hastalıkları grubudur (1). Güncel sınıflamaya göre EDS 13 farklı alt tipten oluşmakta olup, bu alt tiplerin büyük çoğunluğu tek gen mutasyonlarına bağlı monogenik geçiş göstermektedir (1). EDS'nin etiolojisi temel olarak kolajen sentezi, yapısı veya bağ dokusu bütünlüğünden sorumlu genlerdeki mutasyonlarla ilişkili olduğu literatürde belirtilmektedir (1). Klinik olarak en sık karşılaşılan formun hiper mobil EDS (hEDS) olduğu bildirilmektedir (1). EDS prevalansının alt tipe göre değişmekle birlikte genel popülasyonda nadir görüldüğü, hiper mobil tipin ise diğer alt tiplere kıyasla daha yaygın olduğu bildirilmektedir (1,2). EDS'de eklem hiper mobilitesi ve bağ dokusu zayıflığına bağlı olarak gelişen instabilite, tekrarlayan subluksasyonlar ve kronik ağrı, bireylerin fiziksel aktivite düzeyini azaltabilmektedir (2,3). Fiziksel aktivite düzeyindeki azalma ile birlikte kas kuvvetinde azalma, postüral kontrol bozukluğu ve fonksiyonel kapasitede düşüş görülebilmektedir (4). Ayrıca propriyoseptif duyuda bozulma ve motor kontrol yetersizliklerinin EDS tanılı bireylerde yaygın olduğu ve bu durumun yaralanma riskini artırabilecek faktörler arasında yer alabileceği bildirilmektedir (2). Özellikle hEDS tipinin multisistemik tutulum gösterebilen kalıtsal bir bağ dokusu hastalığı olduğu ve kas-iskelet sistemi bulgularının yanı sıra çeşitli sistemik semptomlarla da seyredebileceği bildirilmektedir (3). EDS tanılı bireylerde sık görülen otonom sinir sistemi disfonksiyonu, ortostatik intolerans ve egzersiz intoleransı gibi durumların da fiziksel performansı olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir (5). Bununla birlikte uygun şekilde planlanan ve bireyselleştirilen egzersiz programlarının ağrı kontrolü ve fonksiyonel stabilite üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmektedir (6). Ancak mevcut literatürde EDS'de terapötik egzersiz yaklaşımlarının etkinliğini, farklı egzersiz türlerinin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini ve bu yaklaşımların hangi klinik durumlarda nasıl uygulanması gerektiğini bütüncül olarak ele alan çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Ayrıca egzersiz programlarının içerik, yoğunluk ve uygulama parametrelerine ilişkin standart bir yaklaşımın bulunmaması, klinik uygulamada fizyoterapistlerin karar verme süreçlerini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bu derlemenin amacı, EDS tanılı bireylerde uygulanan direnç, aerobik, denge ve propriyosepsiyon, solunum, esneme ve gevşeme egzersizleri ile yoga temelli terapötik egzersiz yaklaşımlarını incelemek ve bu müdahalelere ilişkin mevcut literatürde bildirilen bulgular doğrultusunda değerlendirmektir.

Ehlers-Danlos Sendromunda Direnç Egzersizi

EDS tanılı bireylerde hiper mobilite, kas kuvvetsizliği ve tekrarlayan mikrotravmaların yol açtığı fonksiyonel kısıtlılıkları azaltmak ve kas-iskelet sistemini desteklemek amacıyla, direnç egzersizleri rehabilitasyon programlarının temel bileşenlerinden

biri olarak önerilmektedir (7-11). Direnç egzersizlerinin uygulanma amacı, periartiküler kas kuvvetini artırarak eklem stabilitesini desteklemek, nöromusküler kontrolü geliştirmek, kas dayanıklılığını arttırmak ve ağrıya bağlı fonksiyonel kısıtlılıkları azaltılmasına katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (11,12). Literatürde, direnç egzersizlerinin EDS tanılı bireylerde uygun progresyon prensipleri doğrultusunda uygulandığında genel olarak güvenli olduğu ve ciddi komplikasyonların nadiren bildirildiği belirtilmektedir (9,12). Direnç egzersizlerinin bireysel toleransa göre progresif olarak uygulanmasının kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmektedir (9). Literatürde EDS tanılı bireylerde uygulanan direnç egzersizi protokollerinin çoğunlukla düşükten orta şiddete doğru progresif yüklenme prensibine dayanarak, izometrik ve düşük hızlı konsantrik egzersizlerle başladığı ve semptom toleransına göre ilerletildiği bildirilmiştir (9,10,13). Yapılan çalışmalarda, egzersiz temelli rehabilitasyon programlarının EDS ve hiper mobilite spektrum bozukluğu (HSD) olan bireylerde kas kuvveti, fonksiyonel kapasite ve stabilite üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmiştir (10,7). Bathen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kas kuvvetini artırmaya yönelik egzersiz bileşenlerini de içeren multidisipliner rehabilitasyon programının ağrı şiddetini azalttığı ve günlük yaşam aktivitelerine katılımı artırdığı gösterilmiştir (10). Direnç egzersizlerine ek olarak uygulanan stabilizasyon egzersizlerinin eklem kontrolünü geliştirdiği ve fonksiyonel kapasiteyi artırabileceği literatürde bildirilmektedir (9,14). Schepers ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, hiper mobil bireylerde kas kuvveti yetersizliği ve eklem instabilitesinin muskuloskeletal ağrı ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (8). Direnç egzersizlerine ek olarak uygulanan stabilizasyon egzersizlerinin de kas dayanıklılığı ve fonksiyonel kapasite üzerinde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir. Bu kapsamda, Toprak Celenay ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 8 haftalık spinal stabilizasyon egzersiz programının gövde kas dayanıklılığını artırdığı bildirilmiştir (7). Bu bulgular doğrultusunda, direnç egzersizlerinin EDS tanılı bireylerde kas kuvveti, eklem stabilitesi ve fonksiyonel kapasite üzerinde potansiyel faydalar sağlayabileceği, ancak bu etkilerin bireysel tolerans, semptom düzeyi ve uygun progresyon prensipleri dikkate alınarak planlanan programlar çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir (7-13).

Ehlers-Danlos Sendromunda Aerobik Egzersiz

HSD ve hEDS tanılı bireylerde fiziksel aktivite düzeylerinin düşük olduğu, sedanter sürenin arttığı ve orta-şiddetli fiziksel aktiviteye katılımın azaldığı gösterilmiştir. (15). Bu bireylerde fiziksel aktiviteye katılımın sınırlı olduğu bildirilmektedir (16). Sistematik derlemeler, aerobik egzersizlerin EDS tanılı bireylerde kardiyorespiratuar uygunluğu artırarak fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir (14). Rehabilitasyon programlarında önerilen aerobik egzersizler genellikle yürüyüş, sabit bisiklet ve

yüzme gibi düşük etkili aktivitelerden oluşmakta olup, bu egzersizlerin bireysel toleransa ve semptomlara göre kademeli olarak planlanması önerilmektedir (17). Genel aerobik egzersiz rehberlerinde, aerobik egzersiz süresinin genellikle orta yoğunlukta 20–60 dakika arasında planlandığı ve başlangıç düzeyinde daha kısa süreli seanslarla başlanarak progresif olarak artırılmasının önerildiği bildirilmektedir (18). Aerobik egzersiz programlarının düşük şiddette ve kısa süreli seanslarla başlatılması ve bireysel toleransa göre egzersiz süresi ile yoğunluğunun kademeli olarak artırılması önerilmektedir (18,17). Egzersiz şiddetinin maksimum kalp hızının %50–70'i arasında tutulması, başlangıç döneminde ise %40–50 maksimum kalp atım hızı ile başlanması güvenli bir yaklaşım olarak önerilmektedir. Ayrıca egzersiz sırasında algılanan zorluk düzeyinin Borg Skalasında 9–13 (çok hafif–orta) aralığında tutulmasının aşırı yorgunluk ve semptom alevlenmesini önlemede etkili olduğu belirtilmektedir (18). Postüral ortostatik taşikardi sendromu gibi otonom disfonksiyonun eşlik ettiği bireylerde ise kalp hızı ve semptom takibinin yakından yapılması ve egzersiz programlarının bireysel semptomlara ve fonksiyonel kapasiteye göre düzenlenmesinin önerildiği bildirilmektedir (19). Literatürde yer alan çalışmalar dikkate alındığında, aerobik egzersizlerin kardiyorespiratuar uygunluk, fonksiyonel kapasite ve fiziksel aktivite düzeyi üzerinde potansiyel katkılar sağlayabileceği; ancak bu egzersizlerin bireysel tolerans, semptom profili ve eşlik eden otonom disfonksiyonlar dikkate alınarak kademeli ve kontrollü şekilde planlanmasının önemli olduğu düşünülmektedir (15-19).

Ehlers-Danlos Sendromunda Denge ve Propriyosepsiyon Egzersizleri

EDS tanılı bireylerde propriyosepsiyon ve denge bozukluklarının sık görüldüğü ve bunun günlük fonksiyonel performans üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (20). Klinik çalışmalarda, genel eklem hipermobilitasının propriyoseptif duyarlılığı azalttığı ve bu durumun fonksiyonel performans üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği gösterilmiştir (21). Literatürde, propriyosepsiyon ve denge eğitimi içeren rehabilitasyon programlarının, somatosensöriyel girdiyi artırarak eklem pozisyon algısını ve motor kontrolü geliştirmeye yardımcı olabileceği belirtilmektedir (14). Bu doğrultuda, bir randomize kontrollü çalışmada, kompresyon giysilerinin hiper mobil EDS tanılı bireylerde dinamik denge parametreleri üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği gösterilmiştir (22). Klinik uygulamalarda, stabilizasyon egzersizleri, ağırlık taşıma egzersizleri ve progresif denge eğitiminin hiper mobil bireylerde postüral kontrol ve propriyoseptif fonksiyonları desteklemek amacıyla önerildiği bildirilmektedir (9). Bu egzersizler eklem çevresi kasların kontraksiyonunu artırarak eklem stabilitesine katkı sağlayabileceği ve fonksiyonel hareket sırasında yaralanma riskinin azaltılmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir (9). Ayrıca sistematik bir derlemede, propriyosepsiyon ve denge odaklı egzersizlerin EDS tanılı bireylerde fonksiyonel kapasite, düşme riskinin azaltılması

ve günlük aktivite performansının iyileştirilmesinde potansiyel fayda sağladığı vurgulanmaktadır, ancak bu alandaki kanıtların daha fazla çalışmayla güçlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (23). Literatür bulguları değerlendirildiğinde, propriyosepsiyon ve denge odaklı egzersizlerin EDS ve HSD tanılı bireylerde postüral kontrol, eklem pozisyon algısı ve fonksiyonel performans üzerinde potansiyel faydalar sağlayabileceği; ancak bu alandaki kanıtların sınırlı olması nedeniyle daha yüksek kaliteli çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir (20-23).

Ehlers-Danlos Sendromunda Solunum Egzersizi

EDS ve özellikle hEDS tanılı bireylerde solunumla ilgili semptomlar, dispne, derin solunum güçlüğü ve egzersiz sırasında ventilatuar kısıtlılık gibi solunumla ilişkili semptomların görülebildiği bildirilmektedir (24). Bununla ilişkili olarak hEDS tanılı bireylerde akciğer hacmi algısı ve solunum kontrolünün bozulabileceğini ve bu durumun solunum paterni üzerinde etkileri olabileceği gösterilmiştir (25). Randomize kontrollü bir çalışmada, inspiratuar kas gücünü artırmaya yönelik solunum egzersizlerinin hEDS tanılı bireylerde inspiratuar kas gücünü, akciğer fonksiyonunu ve fonksiyonel performans üzerinde olumlu etkiler sayılabileceği gösterilmiştir (26). Klinik protokol taslaklarında, inspiratuar kas eğitiminin nefes darlığı yönetimi ve solunum kası dayanıklılığının artırılmasına yönelik potansiyel bir müdahale olarak değerlendirildiği ve rehabilitasyon programlarına entegre edilebileceği belirtilmektedir (27). Respiratuar rehabilitasyon uygulamalarında, diyafragmatik solunum teknikleri, göğüs duvarı mobilizasyonu ve solunum paternini düzenlemeye yönelik yöntemlerin dispne yönetimine yönelik müdahaleler arasında yer aldığı belirtilmektedir (27). Buna ek olarak, sistematik egzersiz ve rehabilitasyon literatürü solunum kası eğitiminin diğer kronik solunum hastalıklarında dispne ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirdiğini göstermekte ve bu mekanizmaların EDS'de de benzer şekilde değerlendirilebileceğini desteklemektedir (28). Mevcut literatür incelendiğinde, solunum egzersizleri ve inspiratuar kas eğitiminin EDS ve özellikle hEDS tanılı bireylerde solunum fonksiyonları, inspiratuar kas gücü ve dispne yönetimi üzerinde potansiyel katkılar sağlayabileceği, ancak mevcut kanıtların sınırlı olması nedeniyle bu müdahalelerin bireyselleştirilmiş ve semptom odaklı yaklaşımlar doğrultusunda uygulanması gerektiği düşünülmektedir (24-28).

Ehlers-Danlos Sendromunda Yoga

Yoga, bazı kronik kas-iskelet sistemi hastalıklarında ağrı ve fonksiyon üzerindeki etkileri açısından incelenmiş olmakla birlikte bu çalışmalar EDS tanılı bireylerde kısıtlıdır (29).

EDS tanılı bireylerde tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinin yaygın olarak kullanıldığı, yoga uygulamalarının da bu yöntemler arasında yer aldığı bildirilmektedir (30). Hakimi

ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, EDS tanıli bireylerde, yoga egzersizlerini de içeren multidisipliner bir rehabilitasyon programının, fonksiyonel kapasite, kinezyofobi ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir (31).

Ayrıca, yoga ve benzeri düşük etkili egzersiz yaklaşımlarının bu bireylerde psikososyal iyi oluş üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği belirtilmektedir (32). Yapılan çalışmalarda egzersiz ve rehabilitasyon müdahalelerinin hastaların EDS alt tipine, komorbite koşullarına veya fonksiyonel sağlığa bağlı olarak şekillendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (14). Bu nedenle, herhangi bir egzersiz müdahalesine başlamadan önce semptom ve duruma özgü değerlendirme yapılması gerektiği bildirilmektedir (14).

Ehlers-Danlos Sendromunda Esneme ve Gevşeme Egzersizleri

EDS ve HSD tanıli bireylerde bağ dokusu gevşekliğine bağlı olarak eklem hipermobilitesi sık görülmekte olup (33), buna rağmen kas kısalığı ve kompensatuar kas gerginliği de sık rapor edilen klinik bulgular arasında yer almaktadır (33). Bu nedenle eklem hipermobilitesi olan bireylerde kas-iskelet sistemi ağrısı ve günlük aktivitelerde zorlanma sıklığının artabileceği gösterilmektedir (34). Klinik gözlemler ve rehabilitasyon literatürü, hiper mobil bireylerde ağrı ve yaralanma riskini artıracak aşırı agresif germe uygulamalarında kaçınılması gerektiğini (35), bunun yerine aktif kas kontrolünü, nazik, kontrollü ve stabilizeyi destekleyen esneklik çalışmalarının tercih edilmesinin daha uygun olabileceğini bildirmektedir (6). Gevşeme teknikleri kapsamında diyafragmatik solunum ve farkındalık temelli uygulamaların kronik ağrı ve otonom sinir sistemi üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmektedir. Bu etkinin, yavaş ve kontrollü solunumun otonom sinir sistemi üzerindeki düzenleyici etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (36). EDS tanıli bireylerde esneme ve gevşeme egzersizlerine yönelik çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, mevcut sistematik bir derlemede bireyselleştirilmiş ve semptom takibi ile yürütülen programların ağrı kontrolü ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir (14). Literatürde yer alan çalışmalar dikkate alındığında, esneme ve gevşeme egzersizlerinin EDS ve HSD tanıli bireylerde semptom yönetimi ve ağrı kontrolüne katkı sağlayabileceği, ancak kanıt düzeyinin sınırlı olması nedeniyle bu müdahalelerin dikkatli, bireyselleştirilmiş ve stabilize odaklı yaklaşımlar doğrultusunda uygulanması gerektiği düşünülmektedir (6, 14, 33-36).

Sonuç

EDS tanıli olan bireylerde terapötik egzersiz yaklaşımlarına yönelik mevcut literatür, uygun şekilde planlanan ve bireyselleştirilen egzersiz programlarının ağrı kontrolü, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

EDS tanıli bireylerde sık olarak görülen eklem hipermobilitesi, kas kuvvetsizliği, propriyoseptif yetersizlik ve tekrarlayan mikrotravmalar, bireylerin fiziksel fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılıklara yol açmaktadır. Bu bağlamda direnç egzersizlerinin periartiküler kas kuvvetini artırarak eklem stabilitesini desteklediği, nöromüsküler kontrolü geliştirdiği ve fonksiyonel kapasite üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmektedir.

Aerobik egzersizlerin ise kardiyorespiratuar uygunluğu artırarak yorgunluk düzeyini azaltabileceği, günlük yaşam aktivitelerine katılımı destekleyebileceği ve genel fiziksel performansı iyileştirebileceği belirtilmektedir. Özellikle düşük etkili ve kademeli olarak ilerletilen egzersiz programlarının semptom yönetimi açısından daha güvenli bir yaklaşım sunduğu vurgulanmaktadır.

Propriyosepsiyon ve denge odaklı egzersizlerin, postüral kontrolü geliştirmeye yardımcı olduğu, eklem pozisyon algısını artırdığı ve düşme riskini azaltabileceği ifade edilmektedir. Bu egzersizlerin, eklem stabilitesini destekleyen kasların ko-kontraksiyonunu artırarak fonksiyonel hareket sırasında yaralanma riskinin azaltılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Solunum egzersizleri ve inspiratuar kas eğitiminin, özellikle hEDS tanıli bireylerde inspiratuar kas gücü, akciğer fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği; diyafragmatik solunum ve solunum paterni düzenlemeye yönelik yaklaşımların dispne yönetiminde destekleyici bir rol oynayabileceği bildirilmektedir.

EDS tanıli bireylerde yoga ve benzeri düşük etkili egzersiz yaklaşımlarının fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi ve psikososyal iyi oluş üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği düşünülmekle birlikte, mevcut kanıtların sınırlı olması nedeniyle bu müdahalelerin bireyselleştirilmiş, semptom temelli ve dikkatli bir değerlendirme sonrasında uygulanması gerektiği sonucuna varılmaktadır.

Bununla birlikte, mevcut literatürde yer alan çalışmaların önemli bir kısmının küçük örneklem gruplarını içermesi, heterojen hasta popülasyonlarına sahip olması ve egzersiz protokollerinin standardize olmaması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca farklı egzersiz türlerinin uzun dönem etkilerini karşılaştıran ve optimal egzersiz parametrelerini belirlemeye yönelik yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, EDS tanıli bireylerde kişiye özgü planlanan terapötik egzersiz programları, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini artırmada etkili bir rehabilitasyon yaklaşımıdır. Bununla birlikte, mevcut literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmının küçük örneklem gruplarından oluşması, heterojen hasta popülasyonlarını içermesi ve egzersiz protokollerinin

standardize olmaması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca farklı egzersiz türlerinin uzun dönem etkilerini karşılaştıran yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yoktur.

Yazar Katkıları: Fikir - EA, EUA; Tasarım - EA; Denetleme - EUA; Literatür Taraması - EA; Yazıyı Yazan - EA, EUA; Eleştirel İnceleme - EA, EUA

Kaynaklar

- Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, Brady AF, Burrows NP, Castori M, Cohen H, Colombi M, Demirdas S, De Backer J, De Paepe A, Fournel-Gigleux S, Frank M, Ghali N, Giunta C, Grahame R, Hakim A, Jeunemaitre X, Johnson D, Juul-Kristensen B, Kapferer-Seebacher I, Kazkaz H, Kosho T, Lavalley ME, Levy H, Mendoza-Londono R, Pepin M, Pope FM, Reinstein E, Robert L, Rohrbach M, Sanders L, Sobey GJ, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Wheeldon N, Zschocke J, Tinkle B. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.
- Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, Levy H. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):48-69. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31538>.
- Castori M. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:751768. <https://doi.org/10.5402/2012/751768>.
- Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Taes Y, Thijs Y, De Paepe A, Calders P. Muscle mass, muscle strength, functional performance, and physical impairment in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1584-1592. <https://doi.org/10.1002/acr.21726>.
- Hakim A, O'Callaghan C, De Wandele I, Stiles L, Pocinki A, Rowe P. Cardiovascular autonomic dysfunction in Ehlers-Danlos syndrome-hypermobile type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):168-174. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31543>.
- Palmer S, Bailey S, Barker L, Barney L, Elliott A. The effectiveness of therapeutic exercise for joint hypermobility syndrome: a 1. systematic review. *Physiotherapy.* 2014;100(3):220-227. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2013.09.002>.
- Toprak Celenay S, Ozer Kaya D. Effects of spinal stabilization exercises in women with benign joint hypermobility syndrome: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2017 Sep;37(9):1461-1468. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3713-6>. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28361275.
- Scheper MC, Engelbert RHH, Rameekers EAA, Verbunt J, Remvig L, Juul-Kristensen B. Children with generalised joint hypermobility and musculoskeletal complaints: state of the art on diagnostics, clinical characteristics, and treatment. *Biomed Res Int.* 2013;2013:121054. <https://doi.org/10.1155/2013/121054>.
- Engelbert RHH, Juul-Kristensen B, Pacey V, de Wandele I, Smeenk S, Woinarosky N, et al. The evidence-based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):158-167. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31545>.
- Bathen T, Hångmann AB, Hoff M, Andersen LØ, Rand-Hendriksen S. Multidisciplinary treatment of disability in Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type/hypermobility syndrome: a pilot study using a combination of physical and cognitive-behavioral therapy on 12 women. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(12):3005-3011. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36060>.
- Ferrell WR, Tennant N, Baxendale RH, Kusel M, Sturrock RD. Musculoskeletal reflex function in the joint hypermobility syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2007;57(7):1329-1333. <https://doi.org/10.1002/art.22992>.
- Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Mahieu N, Thijs Y, Segers P, De Paepe A, Calders P. Muscle-tendon tissue properties in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 May;64(5):766-72. <https://doi.org/10.1002/acr.21592>.
- Celletti C, Castori M, La Torre G, Camerota F. Evaluation of kinesiophobia and its correlations with pain and fatigue in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Biomed Res Int.* 2013;2013:580460. <https://doi.org/10.1155/2013/580460>.
- Buryk-Iggers S, Mittal N, Santa Mina D, Adams SC, Englesakis M, Rachinsky M, Lopez-Hernandez L, Hussey L, McGillis L, McLean L, Laflamme C, Rozenberg D, Clarke H. Exercise and rehabilitation in people with Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Arch Rehabil Res Clin Transl.* 2022;4(2):100189. <https://doi.org/10.1016/j.arrrct.2022.100189>.
- Yildiz A., Yıldiz R., Camli O., Eymir M. Statistical evaluation of body composition and aerobic/anaerobic power in young adults with generalized joint hypermobility: an ANCOVA-based study. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 17, 247 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13102-025-01257-5>
- Ruiz Maya T, Fetting V, Mehta L, Gelb BD, Kontorovich AR. Dysautonomia in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders is associated with exercise intolerance and cardiac atrophy. *Am J Med Genet A.* 2021 Dec;185(12):3754-3761. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62446>. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34331416; PMCID: PMC8595563.
- Mittal N, Santa Mina D, Buryk-Iggers S, Lopez-Hernandez L, Hussey L, Franzese A, et al. The GoodHope Exercise and Rehabilitation (GEAR) program for people with Ehlers-Danlos syndromes and generalized hypermobility spectrum disorders. *Front Rehabil Sci.* 2021;2:769792. <https://doi.org/10.3389/fresc.2021.769792>.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Jul;43(7):1334-59. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213febf>.
- Peebles KC, Jacobs C, Makaroff L, Pacey V. The use and effectiveness of exercise for managing postural orthostatic tachycardia syndrome in young adults with joint hypermobility and related conditions: a scoping review. *Auton Neurosci.* 2024;252:103156. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2024.103156>.
- Clayton HA, Jones SA, Henriques DY. Proprioceptive precision is impaired in Ehlers-Danlos syndrome. *Springerplus.* 2015;4:323. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1089-1>.
- Akaras E, Deniz G, Eymir M, Sönmez M. The effects of joint hypermobility on strength, proprioception, and functional performance. *Sci Rep.* 2025;15:40529. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-24199-x>.
- Benistan K, Foy M, Gillas F, Genet F, Kane M, Barbot F, Vaugier I, Bonnyaud C, Gader N. Effects of compression garments on balance in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2024;46(9):1841-1850. <https://doi.org/10.1080/09638288.2023.2209742>.
- Corrado B, Ciardi G. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and rehabilitation: taking stock of evidence based medicine: a systematic review of the literature. *J Phys Ther Sci.* 2018;30(6):843-847. <https://doi.org/10.1589/jpts.30.847>.
- Bascom R, Dhingra R, Francomano CA. Respiratory manifestations in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021;187(4):533-548. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31953>.
- Hakimi A, Bergoin C, De Jesus A, Hermant E, Fabre C, Mucci P. Impairment of lung volume perception and breathing control in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *Sci Rep.* 2024;14(1):8119. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58890-2>.
- Reychler G, Liistro G, Piérard GE, Hermanns-Lê T, Manicourt D. Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):356-364. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61016>.
- Rozenberg D, Al Kaabi N, Camacho Perez E, Nourouzpour S, Lopez-Hernandez L, McGillis L, Goligher E, Reid WD, Chow CW, Ryan CM, Kumbhare D, Huszti E, Champagne K, Raj S, Mak S, Santa Mina D, Clarke H, Mittal N. Evaluation and Management of Dyspnea in Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome and Generalized Hypermobility Spectrum Disorder: Protocol for a Pilot and Feasibility Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2023 Mar 20;12:e44832. <https://doi.org/10.2196/44832>.
- Borge CR, Hagen KB, Mengshoel AM, Omenaas E, Moum T, Wahl AK. Effects of controlled breathing exercises and respiratory muscle training in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from evaluating the quality of evidence in systematic reviews. *BMC Pulm Med.* 2014;14:184. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-184>.

29. Denham-Jones L, Gaskell L, Spence N, Pigott T. A systematic review of the effectiveness of yoga on pain, physical function, and quality of life in older adults with chronic musculoskeletal conditions. *Musculoskeletal Care*. 2022;20(1):47-73. <https://doi.org/10.1002/msc.1576>.
30. Doyle TA, Halverson CME. Use of complementary and alternative medicine by patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a qualitative study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1056438. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1056438>.
31. Hakimi A, Bergoin C, Mucci P. Immediate and 6-week after effects of a rehabilitation program for Ehlers-Danlos syndrome hypermobile type patients: a retrospective study. *Am J Med Genet Part A*. 2020;182:2263-2271. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61772>.
32. Guedry SE, Langley BO, Schaefer K, Hanes DA. Integrative medicine for hypermobility spectrum disorders (HSD) and Ehlers-Danlos syndromes (EDS): a feasibility study. *Disabil Rehabil*. 2024;46(24):5854-5867. <https://doi.org/10.1080/09638288.2024.2314713>.
33. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):148-157. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31539>.
34. Scheper MC, de Vries JE, Juul-Kristensen B, Nollet F, Engelbert RH. The functional consequences of generalized joint hypermobility: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:243. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-243>.
35. Russek LN, Stott P, Simmonds J. Recognizing and effectively managing hypermobility-related conditions. *Phys Ther*. 2019;99(9):1189-1200. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz078>.
36. Jerath R, Edry JW, Barnes VA, Jerath V. Physiology of long pranayamic breathing: neural respiratory elements may provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. *Med Hypotheses*. 2006;67(3):566-571. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.042>.

Hemşirelikte Görünmeyen Bir Liderlik Biçimi: Pretoryanist Liderlik *Praetorian Leadership: An Invisible Form of Leadership in Nursing*

Gonca Aktay¹, Ayşe Çiçek Korkmaz²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹Yüksek İhtisas University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing Management, Ankara, Türkiye

²Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı, Bandırma, Türkiye

²Bandırma Onyedü Eylül University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing Management, Bandırma, Türkiye

ÖZ

Giriş: Hemşirelik, bakım hizmetlerinin sunumunun yanı sıra belirgin örgütsel hiyerarşi, disiplin ve otorite ilişkilerinin yoğun biçimde deneyimlendiği bir meslek alanıdır. Sağlık kurumlarında hizmet sunumunun sürekliliği ve hasta güvenliğinin sağlanması amacıyla yönetim süreçleri çoğunlukla merkezîyetçi ve denetim odaklı yapılara dayanmaktadır. Bu derlemenin amacı, pretoryanist liderlik kavramını kavramsal bir çerçevede ele alarak hemşirelik yönetimi bağlamında değerlendirmektir. Çalışmada pretoryanist liderliğin tarihsel ve örgütsel temelleri incelenmiş; güç, otorite ve kontrol dinamiklerinin hemşirelik yönetimi ve bakım süreçleri üzerindeki olası etkileri tartışılmıştır. Ayrıca bu liderlik biçiminin, eleştirilen yönlerinin yanı sıra, belirli örgütsel koşullar altında örgütsel düzenin sağlanması ve karar alma süreçlerinin etkinleştirilmesine yönelik işlevsel yönleri ele alınmıştır.

Sonuç: Pretoryanist liderliğin hemşirelik yönetiminde dikkatle ve belirli sınırlar çerçevesinde ele alınması gereken bir liderlik yaklaşımı olduğu sonucuna varılabilir.

Anahtar Sözcükler: Hemşirelik, liderlik, hemşirelik yönetimi, pretoryanist liderlik

ABSTRACT

Introduction: Nursing is a profession where, in addition to the delivery of care services, significant organizational hierarchies, discipline, and authority relationships are intensely experienced. In healthcare institutions, management processes are often based on centralized and control-oriented structures to ensure the continuity of service delivery and patient safety. The aim of this review is to evaluate the concept of praetorian leadership within the context of nursing management by examining it within a conceptual framework. The study investigates the historical and organizational foundations of praetorian leadership; the potential effects of power, authority, and control dynamics on nursing management and care processes are discussed. Furthermore, the functional aspects of this leadership style, both in terms of its criticisms and its role in maintaining organizational order and enhancing decision-making processes under specific organizational conditions, are addressed.

Conclusion: It can be determined that praetorian leadership is a leadership approach that can be evaluated sensitively and in a limited manner in nursing management.

Keywords: Nursing, leadership, nursing management, praetorianist leadership

Giriş

Hemşirelik; bakım verme süreçlerinde yetkinlik ve yeterlilik gerektiren, bununla birlikte yoğun örgütsel hiyerarşi, disiplin ve otorite ilişkilerinin deneyimlendiği bir meslek alanıdır (1,2). Sağlık kurumlarında hizmet sunumunun sürekliliği, hasta güvenliğinin sağlanması ve kurumsal işleyişin sürdürülebilirliği gibi nedenlerle yönetim süreçleri çoğu zaman kurallara dayalı, merkezi karar alma mekanizmaları ve hiyerarşik yapılanmalar çerçevesinde yürütülmektedir (3). Bu doğrultuda hemşirelik

yönetimi; yalnızca bakımın planlanması ve koordinasyonu ile sınırlı olmayıp, aynı zamanda otorite ve kontrol ilişkilerinin düzenlenmesiyle ve benimsenen liderlik modelleriyle yakından ilişkilidir (4,5).

Hemşirelikte liderlik ve yönetim alanına yönelik literatür incelendiğinde, çalışmaların büyük ölçüde dönüştürücü liderlik, etik liderlik ve hizmetkâr liderlik gibi olumlu liderlik modellerine odaklandığı görülmektedir (6-8). Bu yaklaşımlar; çalışan motivasyonu, iş doyumu, yaratıcılık kapasitesi ve bakım

Cite this article as: Aktay G, Çiçek Korkmaz A. Hemşirelikte Görünmeyen Bir Liderlik Biçimi: Pretoryanist Liderlik. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):111-114. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1877946>

*Yazışma Adresi/ Correspondence Address: Araş. Gör. Gonca Aktay, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: gonca.aktay@yuksekihtisas.edu.tr; G.A.: 0000-0003-2811-2779; A.Ç.K.: 0000-0001-8184-1490

Geliş Tarihi/Received: 30.01.2026, Kabul Tarihi/Accepted: 06.05.2026, Çevrimiçi Yayın Tarihi/ Available Online Date: 27.08.2026



Creative Commons Atıf-Ticari Olmayan 4.0
Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

kalitesinin artırılması açısından önemli katkılar sunmakla birlikte, örgüt içindeki güç ilişkilerini, sadakat kültürünü ve hiyerarşik yönetim uygulamalarını çoğu zaman örtük biçimde ele almaktadır (9,10). Oysa hemşirelik uygulamaları, yalnızca destekleyici ve katılımcı liderlik anlayışlarıyla değil, aynı zamanda baskılayıcı, denetleyici ve kontrol odaklı yönetim yaklaşımlarıyla da şekillenebilmektedir (11). Bu tür yaklaşımlar, özellikle hiyerarşik yapının belirgin olduğu sağlık kurumlarında örgütsel işleyişin sürdürülmesi, disiplinin sağlanması ve standart uygulamaların korunması açısından işlevsel bir rol üstlenebilmektedir.

Bu derlemede, pretoryanist liderlik kavramı hemşirelik yönetimi bakımından ele alınacaktır. Çalışmanın temel amacı pretoryanist liderliğin ayırt edici özelliklerini ortaya koymak, otorite ve kontrol dinamiklerinin hemşirelikte liderlik süreçleri, bakım uygulamaları ve örgütsel yapı üzerindeki olası etkilerini tartışmak ve gelecekte bu liderlik modelinin farklı değişkenlerle birlikte ele alınmasına ışık tutmaktır.

Pretoryanist Liderliğin Tarihsel ve Kavramsal Arka Planı

Pretoryanist kavramının kökeni, Antik Roma'daki *Praetorian Muhafızları*'na dayanmaktadır (12). Latince'de "muhafız, lejyoner" tanımları ile karşılık bulmaktadır (13,14). Roma döneminde, imparatoru korumakla görevli bu muhafızlar, yalnızca fiziksel koruma sağlamamış, imparatorun karar süreçlerinde koşulsuz destek vererek yönetim üzerinde büyük etki yaratmışlardır (14). Öyle ki, imparatorların tahta çıkmasında ve görevden alınmasında doğrudan rol oynayarak, yönetimin kaderini büyük ölçüde değiştirmişlerdir. Bu tarihsel süreç, silahlı veya örgütlü bir gücün yasal veya yönetsel mekanizmaların önüne geçerek belirleyici aktör haline gelmesini ifade eden pretoryanist kavramını ortaya çıkarmıştır (12). Pretoryanist, kendi çıkarlarını veya başkasının iyiliğini ön planda tutarak, başka bir birey ya da topluluğun özgürlüğüne müdahale eder ve onları kontrol altına almaya çalışır (15,16).

"*Pretoryanizm; hem zarardan kaçınma hem de fayda sağlamak amacıyla, bir başkasının tercihlerini, istek ve ihtiyaçlarını veya faaliyetlerini göz ardı etme, kabul etmeme ya da bunlara müdahale etme davranışdır*" (17). Bu liderlik biçiminde lider, düzenin ve istikrarın önemli bir koruyucusu iken; eleştirel düşünme eğilimleri ve katılımcı süreçler ise çoğu zaman disiplin sorunu olarak değerlendirilmektedir (18,19). Pretoryanist liderin en ayırt edici özelliği, çevresindekilerin kendisiyle aynı şekilde düşünmesini ve kendi doğrularına sorgusuz sualsiz uymasını talep etmesidir. Bu durum, örgütsel yapı içerisinde hedeflerin, kurallar ve ortak değerlerin ötesine geçerek doğrudan liderin otoritesine bağlı hâle gelmesine yol açmaktadır. Bu bağlamda pretoryanist liderlik, yasal ve demokratik temellere dayanmaktan ziyade güvenlik, tehdit algısı ve sadakat ilişkileri üzerinden güç kazanan liderlik biçimini ifade etmektedir (14).

Pretoryanist Liderliğin Örgütsel Boyutu

Örgütlerde organizasyonu oluşturan insanlar ortak belirlenen hedeflere ulaşmada lidere ihtiyaç duyarlar. Organizasyonun her düzeyinde ortaya çıkabilen liderlik, topluluğu etkileme gücüyle; insanları yönlendirme, değişim yaratma ve hedeflere ulaşmayı sağlama açısından önemli bir rol oynamaktadır (20). Literatürde, farklı özelliklere sahip çok sayıda liderlik stili tanımlanmaktadır (6-8,10). Bu liderlik stillerinden biri olan pretoryanist liderlik, temel dayanağını katılım, kurumsal uzlaşma veya etik liderlik prensipleri yerine; doğrudan otorite, güç ve denetim ilişkilerinden alan bir liderlik modelidir. Lider, karar süreçlerinde tek merkez olarak konumlanır; astların görüşleri sınırlı ölçüde dikkate alınır ya da tamamen dışlanır (21). Bu durum, örgüt içinde sadakat kültürünü pekiştirirken, eleştirel düşünme ve geri bildirim süreçlerini zayıflatır (14,21).

Pretoryanizm, örgütsel açıdan incelendiğinde bir yöneticinin, içeriden veya dışarıdan bir çalışanın veya grubun, takdirini kazanmak amacıyla kendisi dışındaki örgüt çalışanlarının iyiliği ya da yararına olabilecek durumlara odaklanarak yaşamlarına müdahil olması, çalışanların istek ve düşüncelerini göz ardı ederek kararları bağımsız olarak alabilmesidir (14, 21, 22).

Pretoryanist lider, önce yönetimle yakınlaşarak güç kazanır, ardından sorunları öne çıkarıp destek toplar ve sonunda yönetimi ele geçirerek örgütü kendi görüşlerine göre şekillendirir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde pretoryanist yöneticilerin, çalışanlarına sahte ilgi ve sevgi göstererek örgüt kaynaklarını kendi çıkarlarına hizmet ettiği sürece olumlu gösterdiğini ve çalışanların isteklerini çoğunlukla göz ardı ettiğini ifade etmektedir. Bununla birlikte, bu liderliğin yalnızca olumsuz yönleriyle ele alınması, bu liderlik modelinin belirli koşullar altında ortaya koyabileceği işlevsel katkıların göz ardı edilmesine yol açabilmektedir. Özellikle hiyerarşi, disiplin ve hızlı karar alma gerektiren örgütlerde pretoryanist liderlik; çalışan katılımını sınırlamakla birlikte, örgütsel düzenin sağlanması ve kısa vadede kontrolün güçlendirilmesi açısından işlevsel bir yönetim aracı olarak da değerlendirilebilmektedir (14,17).

Hemşirelikte Pretoryanist Liderlik

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Hemşireler Konseyi gibi kuruluşlar, hemşirelikte liderlik becerilerinin geliştirilmesinin ve yönetim modellerinin açıkça tanımlanmasının mesleğin ilerlemesi için önemli olduğunu vurgulamaktadır (8,23). Bu nedenle, yönetici hemşireler seçilirken sadece bireysel özellikleri değil, aynı zamanda kurumun kültürünü ve uygun liderlik modellerini de dikkate almak gerekir. Hemşirelik eğitimi sırasında başlayan liderlik yetkinliklerinin, meslek hayatı boyunca sürekli desteklenmesi, hemşirelik hizmetlerinin kalitesini ve kurumun başarısını artırmak için stratejik bir adım olarak görülmelidir (24,25). Günümüzde doğrudan hemşirelik literatüründe yer almasa da bazı sağlık kuruluşlarında hemşirelik yönetiminde özellikle belirgin olan hiyerarşi ve disiplin nedeniyle karar

alma süreçlerinde ve örgütsel işleyiş modellerinde pretoryanist liderliğe benzerlik dikkati çekmektedir (26).

Pretoryanist liderlik yaklaşımını farklı kılan, ekip içindeki sadakat bağlarının pekişmesiyle birlikte yönetime olan bağlılığın mesleki yeterliliğin önüne geçmesidir; bu durum zamanla hemşirelerin, klinikte karar alırken kendi profesyonel değerlendirmeleri yerine daha çok üst yönetimin isteklerini yerine getirmeyi tercih etmelerine yol açabilir (27). Psikolojik açıdan, böyle bir yönetim biçimi iş yerinde sessizlik kültürünün gelişmesine sebep olarak hataların, etik sorunların ya da bakım süreçlerindeki aksaklıkların ifade edilmesini riskli hale getirebilir; hemşirelerin ruhsal sağlığını ve hasta güvenliğini olumsuz yönde etkileyebilir (28). Buna ek olarak klinik ve yönetsel kararlarda hemşirelerin katılımının sınırlı olması eleştirel düşünce, geri bildirim ve sorun bildirme davranışlarının lider tarafından riskli olarak algılanması, zaman zaman sorgulamayan ve talimat odaklı bir çalışma anlayışının benimsenmesi ve liderle kurulan kişisel yakınlık gibi sadakat ilişkileri ile örgütsel adalet algısı da olumsuz etkilenebilir, ancak bu durum belirli örgütsel koşullar altında bazı avantajlar da sunabilir (14,29)

Literatürde, yapılandırılmış ve kural temelli yönetim anlayışlarının kısa vadede görev netliği sağladığı ve rol belirsizliğini azalttığı belirtilmektedir. Belirsizliğin yoğun olduğu çalışma ortamlarında ise güçlü bir otorite figürünün varlığının çalışanlar için psikolojik bir çerçeve sağlayabildiği ve kaos algısını azaltabileceği vurgulanmaktadır (30). Pretoryanist liderlik, kriz ve belirsizlik ortamlarında merkeziyetçi karar alma mekanizmasıyla örgütsel etkinliği artırır; rol ve sorumlulukların net tanımlanmasıyla iş süreçlerinde kontrol ve koordinasyon sağlar (31). Özellikle hata toleransının düşük olduğu sağlık kurumlarında, standartların korunması ve uygulamaların sürekliliği açısından kısa vadeli avantajlar ve hasta güvenliğine katkıda bulunabilir. Acil servisler, yoğun bakım üniteleri veya afet durumları gibi riskli ve belirsizliğin yüksek olduğu ortamlarda, katılımcı karar süreçleri zaman kaybına yol açabileceğinden otoritenin merkezileşmesi ile rol ve sorumlulukların netleşmesi ve bakımın sürekliliği desteklenebilir (32). Ayrıca, liderin yönlendirici rolü ile kurumsal normların yerleşmesi ve standartlara uyum ile protokollerin hayata geçirilmesi, bu liderlik biçimi ile gerçekleşebilir (33). Bu bağlamda pretoryanist liderlik, hemşirelikte yalnızca bireysel bir liderlik tarzı olarak değil; örgütsel kültür, güç ilişkileri ve yönetim anlayışıyla birlikte ele alınması gereken bir olgu olarak değerlendirilebilir. Bu liderlik biçiminin hemşirelik yönetimi literatüründe tartışmaya açılması, örtük kalan otorite pratiklerinin anlaşılmasına ve eleştirel bir liderlik perspektifinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Hemşirelikte pretoryanist davranışların kadın yöneticilerde daha sık karşılaşıldığı, eğitim düzeyinin artmasıyla birlikte bu davranışların azaldığı, mesleki deneyim süresi arttıkça bu davranış eğiliminin arttığı ve özellikle yoğun bakım üniteleri gibi yüksek stresli çalışma ortamlarında bu davranışların daha belirgin gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu

doğrultuda, pretoryanist davranış sergileyen yönetici hemşire profillerinin tutum ve davranışlarının farklı boyutlarda ve çeşitli kurumlarda yakından izlenmesi gerekliliği vurgulanmıştır (23). Pretoryanist liderliğin yararlı olabilmesi için profesyonel özerklik, etik karar verme ve psikolojik güvenlik gibi temel hemşirelik değerlerinin önemsenmesi, bu değerleri destekleyen tamamlayıcı unsurların dikkate alınması gerekmektedir (34). Aksi durumda, bu yaklaşımın, kısa vadeli örgütsel kazanımlar sağlasa da uzun vadede tükenmişlik, sessizlik ve bakım kalitesinde düşüş gibi sonuçlara yol açabileceği göz ardı edilmemelidir. Literatürde pretoryanist liderlik kavramına ilişkin çalışmaların genel olarak sınırlı olduğu, özellikle hemşireler ve hemşirelik yönetimi bağlamında bu liderlik biçimini ele alan araştırmaların oldukça az sayıda kaldığı görülmektedir. Bu çalışma ile bu eksikliğin giderilmesine katkı sağlanması ve alana ışık tutulması amaçlanmıştır.

Sonuç ve Öneriler

Bu derlemede, pretoryanist liderlik kavramı, hemşirelik yönetimi bağlamında incelenmiş; praetoryanist liderliğin hemşirelikte doğrudan tanımlanmış bir liderlik modeli olmamakla birlikte, otorite ve denetim odaklı yönetim pratiklerine yönelik işlevsel bir çerçeve ortaya konulmaya çalışılmıştır. Söz konusu liderlik biçiminin, profesyonel özerklik ile psikolojik güvenlik üzerinde kısıtlayıcı etkiler yaratmasının yanı sıra, bir kriz sırasında ve acil durumlarda kısa vadede düzen ve koordinasyonun sağlanmasına katkı sunabileceği gösterilmiştir. Ancak, hemşirelik yönetiminde pretoryanist liderlik yaklaşımının kalıcı ve yaygın bir yönetim biçimi hâline gelmesi, bakım etiği, ekip içi iletişim ve örgütsel adalet algısı açısından çeşitli riskler barındırmaktadır. Bu çerçevede, hemşirelikte liderlik eğitimlerinde otorite ve denetim ilişkilerine yönelik eleştirel farkındalığın geliştirilmesi, gelecekte yapılacak araştırmalarda ise pretoryanist liderliğin hemşirelik uygulamaları üzerindeki etkilerinin çok boyutlu olarak incelenmesi önerilebilir. Sonuç olarak, pretoryanist liderliğin hemşirelikte mutlak ve sürekli bir yönetim modeli olarak değil, belirli örgütsel ve klinik koşullarda sınırlı işlevleri olan bir güç kullanımı biçimi olarak değerlendirilmesi yararlı olacaktır. Böylelikle, hemşirelik yönetimi literatüründe daha dengeli, eleştirel ve bütüncül bir liderlik tartışmasının gelişimine katkı sağlayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yoktur.

Yazar Katkıları: Fikir- GA; Tasarım- GA; Denetleme- AÇK; Kaynak ve Fon Sağlama- GA, AÇK; Veri Toplama/İşleme- GA, AÇK; Analiz ve Yorum- GA, AÇK; Literatür Taraması- GA; Yazıyı Yazan- GA; Eleştirel İnceleme- AÇK

Kaynaklar

1. Açıkgöz G, Baykal U. Yasal düzenlemeler çerçevesinde hemşirelerin mesleki rolleri ve özerklik. İstanbul Kent Univ J Health Sci. 2023;2(1):29-34. <https://izlik.org/JA87XS72SB>

2. Akçakoca B, Orgun F. Hemşirelikte Rol, Yeterlik ve Yetkinlik: Kavram Çalışması. *Akd Hemsirelik D.* 2025;4(3):122-130. <https://doi.org/10.59398/ahd.1655003>
3. Murt E. Sağlıkta kalite uygulamaları: hasta güvenliği. *Int Soc Ment Res Think J.* 2025;11(1):125-136. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14751543>.
4. Jiang X. Nursing leadership: key element of professional development. *Int J Nurs Sci.* 2024;11(1):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2023.12.015>.
5. Cummings GG, Lee S, Tate K, Penconek T, Micaroni SPM, Paananen T, et al. The essentials of nursing leadership: a systematic review of factors and educational interventions influencing nursing leadership. *Int J Nurs Stud.* 2021;115:103842. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103842>.
6. Perez-Gonzalez S, Marques-Sanchez P, Pinto-Carral A, Gonzalez-Garcia A, Liebana-Presa C, Benavides C. Characteristics of leadership competency in nurse managers: a scoping review. *J Nurs Manag.* 2024;2024:5594154. <https://doi.org/10.1155/2024/5594154>.
7. Al-Thawabiya A, Singh K, Al-Lenjawi BA, Alomari A. Leadership styles and transformational leadership skills among nurse leaders in Qatar: a cross-sectional study. *Nurs Open.* 2023;10(6):3440-3446. <https://doi.org/10.1002/nop2.1636>.
8. Niiniluhta M, Häggman-Laitila A. Relationships between nurse leaders' leadership styles and nurses' work-related well-being: a systematic review. *Int J Nurs Pract.* 2022;28(5):e13040. <https://doi.org/10.1111/ijn.13040>.
9. Alanazi NH, Alshamlani Y, Baker OG. The association between nurse managers' transformational leadership and quality of patient care: a systematic review. *Int Nurs Rev.* 2023;70(2):175-184. <https://doi.org/10.1111/inr.12819>.
10. Alluhaybi A, Wilson A, Usher K, Durkin J. Impact of nurse manager leadership styles on work engagement: a systematic literature review. *J Nurs Manag.* 2023;2023:5090276. <https://doi.org/10.1155/2023/5090276>.
11. Specchia ML, Cozzolino MR, Carini E, Di Pilla A, Galletti C, Ricciardi W, et al. Leadership styles and nurses' job satisfaction: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1552. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041552>.
12. Gutteridge WF. Review of: The man on horseback: the role of the military in politics by S.E. Finer. *J Mod Afr Stud.* 1963;1(2):279-280. <https://doi.org/10.1017/S0022278X00001336>.
13. Afnotan LA. Praetorianism in the public service: analysis of the impact and consequences of military rule on public administration in Nigeria. *Can Soc Sci.* 2014;10(2):171-180.
14. Baltacı A. Örgütsel praetoryanizm: kavramsal temellerin arkeolojisi. *Kırıkkale Univ Sos Bilim Derg.* 2018;8(2):497-522.
15. Pion-Berlin D, Trinkunas H. Civilian praetorianism and military shirking during constitutional crises in Latin America. *Comp Polit.* 2010;42(4):395-411.
16. Baltacı A. Pretoryanist liderlik ölçeğinin geliştirilmesi. *İstanbul Gelişim Univ Sos Bilim Derg.* 2020;7(1):21-33. <https://doi.org/10.17336/igusbd.594548>.
17. Hen-Tov E, Gonzalez N. The militarization of post-Khomeini Iran: praetorianism 2.0. *Wash Q.* 2011;34(1):45-59.
18. Mahmud T. Praetorianism and common law in post-colonial settings: judicial responses to constitutional breakdowns in Pakistan. *Utah Law Rev.* 1993:1225-1264.
19. Perlmutter A. The military and politics in modern times. New Haven (CT): Yale University Press; 1977.
20. Çeliköz E, Erhan T, Çetinceli K. Liderlik üzerine kavramsal bir değerlendirme. *Uluslararası Yönetim Akademisi Derg.* 2025;8(1):137-155. <https://doi.org/10.33712/mana.1420703>.
21. Baltacı A. Nitel araştırma süreci: nitel bir araştırma nasıl yapılır? *Ahi Evran Univ Sos Bilim Ens Derg.* 2019;5(2):368-388. <https://doi.org/10.31592/aeusbed.598299>.
22. Agyeman O. Setbacks to political institutionalisation by praetorianism in Africa. *J Mod Afr Stud.* 1988;26(3):403-435.
23. Çetin Y. Hemşirelerin praetorian liderlik davranışlarının belirlenmesi: tanımlayıcı bir çalışma. *Uluslararası Bakım Bilimleri Derg.* 2024;17(2):1011.
24. Page A, Halcomb E, Sim J. The impact of nurse leadership education on clinical practice: an integrative review. *J Nurs Manag.* 2021;29(6):1385-1397. <https://doi.org/10.1111/jonm.13393>.
25. Dian Melani, Girsang E, Suyono T. Analysis of the suitability of the head nurse's leadership style mediated by job satisfaction and organizational commitment to nurse performance. *Proc Int Conf Innov Sci Technol Educ Child Health.* 2025;5(1):34-44. <https://doi.org/10.62951/icitech.v5i1.161>.
26. Carlin J. Leadership styles in nursing: autocratic, democratic and laissez-faire. *Nurs Manag.* 2019.
27. Kramer M, Schmalenberg C. Confirmation of a healthy work environment. *Crit Care Nurse.* 2008;28(2):56-64.
28. Bilgin R, Diğer H, Kaçmaz B. Hemşirelerde örgütsel sessizliğin nedenleri: bir eğitim ve araştırma hastanesi uygulaması. *Anemon Muş Alparslan Univ Sos Bilim Derg.* 2021;9(3):613-632. <https://doi.org/10.18506/anemon.762136>.
29. Güler S, Özcan A, Özdemir İ, Erkasap A. Sağlık çalışanlarının örgütsel adalet algıları üzerine bir araştırma: bir şehir hastanesi örneği. *Sağlık Akademisyenleri Derg.* 2025;12(2):253-268.
30. Yukl G. Leading in organizations. 8th ed. Boston: Pearson Education; 2013.
31. Aydınтуğ Myrvang N, Ölmez D, Mete M. Sağlık yöneticilerinin kriz yönetim becerileri ve liderlik stilleri arasındaki ilişki. *Int J Entrep Manag Inq.* 2021;5(9):356-379.
32. Mintzberg H. Managing. San Francisco: Berrett-Koehler; 2009.
33. Tuğrul E. Hemşirelikte yönetim stratejileri. *Uluslararası Sağlık ve Strateji Derg.* 2025;1(1):29-45.
34. Kürklü S, Kılıç B. Geçmişten günümüze hemşirelikte etik konulara ilişkin çalışmaların incelenmesi. *Sağlık Akademisyenleri Derg.* 2025;12(4):674-682

Ketojenik Diyetin Diyabet Üzerindeki Etkisi *The Effect of the Ketogenic Diet on Diabetes*

Rana Akarsu^{1*}, İlknur Gökçe Yıldırım²

¹Ankara Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹Ankara Medipol University, Institute of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara, Türkiye

²Ankara Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Medipol University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Hareketsiz yaşam tarzları ve azalan fiziksel aktivite seviyelerinin hâkim olduğu modern çağda, insan vücudu obezite, hipertansiyon ve hiperglisemi de dahil olmak üzere bir dizi metabolik risk faktörüne giderek daha duyarlı hale gelmiştir ve sonuçta diyabet mellitus en önemli global halk sağlığı sorunlarından biri olarak ortaya çıkmıştır. Diyabetin küresel prevalansında artış, yeni birinci basamak tedavi stratejilerinin geliştirilmesine acil ihtiyaç doğurmuştur. Önerilen diyet müdahaleleri arasında, ketojenik diyet, hastalığın insidansını ve şiddetini azaltmada potansiyel bir yaklaşım olarak dikkat çekmiştir. Bu diyetin diyabetiklerde glisemik kontrolün iyileştirilmesine ve kilo kaybına katkıda bulunabileceği, böylece metabolik düzenlemeyi kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür. Mevcut kanıtlar, karbonhidrat kısıtlamasının diyabetli hastalarda vücut ağırlığında azalmaya ve glisemik kontrolün iyileşmesine yol açabileceğini gösterse de bu diyet yaklaşımının uzun vadeli etkinliği ve güvenliğinin kanıtlanması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Sonuç: Bu çalışma, ketojenik diyetlerin diyabet mellitusun patogenezinde ve yönetimindeki potansiyel rolünü, özellikle alandaki mevcut kanıtlar ve devam eden tartışmalar üzerinde durarak incelemektedir.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, ketojenik diyet, obezite

ABSTRACT

Introduction: In the modern era of sedentary lifestyles and reduced levels of physical activity, the human body has become increasingly susceptible to a range of metabolic risk factors, including obesity, hypertension, and hyperglycaemia. Consequently, diabetes mellitus has emerged as one of the most significant global public health challenges. The rising global prevalence of diabetes has underscored the urgent need for the development of novel first-line therapeutic strategies. Among the proposed dietary interventions, the ketogenic diet has gained attention as a potential approach for mitigating both the incidence and severity of the disease. It has been suggested that this dietary regimen may contribute to improved glycaemic control and weight reduction, thereby facilitating metabolic regulation in individuals with diabetes. While current evidence indicates that carbohydrate restriction may lead to reductions in body weight and improvements in glycaemic control among patients with diabetes, the long-term efficacy and safety of this dietary approach require further investigation.

Conclusion: This paper examines the potential role of ketogenic diets in both the pathogenesis and management of diabetes mellitus, with particular emphasis on existing evidence and ongoing controversies in the field.

Keywords: Diabetes, ketogenic diet, obesity

Giriş

Diabetes mellitus (DM), dünya genelinde prevalansı giderek artan ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen kronik bir metabolik hastalıktır. Günümüzde yetişkin popülasyonda diyabet prevalansının 300 milyonu aştığı ve 2035 yılına kadar %55 oranında artmasının beklendiği bildirilmektedir. Bu durum, diyabetin küresel sağlık sistemi üzerindeki yükünü önemli ölçüde artırmaktadır (1). DM'nin yönetimi, uluslararası

kılavuzlarda önerildiği üzere farmakolojik tedavilerin yanı sıra yaşam tarzı değişikliklerini içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu kapsamda tıbbi beslenme tedavisi, özellikle tip 2 diyabet ve obezite yönetiminde temel bir bileşen olarak kabul edilmektedir. Mevcut beslenme önerileri genellikle karbonhidrat alımının azaltılmasını, doymuş yağ tüketiminin sınırlandırılmasını ve toplam enerji alımının kontrolünü hedeflemektedir. Bu yaklaşımların glisemik kontrolün

Cite this article as: Akarsu R, Yıldırım İG. Ketojenik Diyetin Diyabet Üzerindeki Etkisi. YIU Sağlık Bil Derg 2026;7(2):115–122. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1860151>

*Yazışma Adresi/ Correspondence Address: Rana Akarsu, Ankara Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: ranaakarsu14@gmail.com; R.A.: 0009-0005-1044-9631; İ.G.Y.: 0000-0001-8788-2242

Geliş Tarihi/Received: 09.01.2026, Kabul Tarihi/Accepted: 01.07.2026, Çevrimiçi Yayın Tarihi/ Available Online Date: 27.08.2026



sağlanması, lipid profilinin iyileştirilmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (3,4). Çalışmalar; tip 2 diyabeti yönetmede kilo vermenin yararlarının glisemik kontrolle sınırlı olmadığını, aynı zamanda kan basıncı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), toplam kolesterol ve trigliserit (TG) gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle de ilişkili olduğunu bildirmiştir (5). Son yıllarda ise düşük karbonhidratlı ve yüksek yağ içerikli beslenme modelleri arasında yer alan ketojenik diyet (KD), alternatif bir beslenme yaklaşımı olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir. Ketojenik diyet, karbonhidrat alımının ciddi şekilde kısıtlanmasıyla ketozis durumunu indüklemekte ve bu fizyolojik süreç aracılığıyla glisemik kontrol ve vücut ağırlığı yönetimine katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir. 1921 yılından bu yana özellikle ilaca dirençli epilepsi tedavisinde kullanılan bu beslenme yaklaşımı, günümüzde metabolik hastalıklar, özellikle de diyabet yönetimi açısından da araştırılmaktadır (6). Diyetin ilk kez kullanıldığı 1921 yılından itibaren ketojenik beslenme yöntemi ile ilgili çalışmalar sürekli olarak artmaktadır. Ketojenik diyetin ilaca dirençli epilepside gösterdiği olağanüstü terapötik etkisi, diğer birçok alanda ketojenik diyetin etkisine yönelik araştırmaların geliştirilmesi için bir merak uyandırmıştır (7). Çalışmalar, düşük karbonhidratlı, yüksek yağlı bir diyetin diyabetli hastalarda lipid profilini iyileştirebileceğini ve glisemik parametrelerin iyileştiğini ortaya koysa da KD'nin DM'li hastalarda kilo verme ve glikolipit metabolizması üzerindeki etkisine ilişkin mekanizmalar hala netleştirilememiştir (3). Bu çalışmanın amacı DM hastalarında KD'nin glikoz ve lipid profilleri ile vücut ağırlığı ve diğer sağlık parametreleri üzerine etkilerini ve ketojenik diyetin fizyolojisini özetlemektir.

Bu derleme kapsamında literatür taraması PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. Tarama sırasında “ketojenik diyet”, “diyabet”, “obezite” ve “glisemik kontrol” anahtar kelimeleri ve bunların kombinasyonları kullanılmıştır. Çalışmalar 2010–2024 yılları arasında yayımlanan İngilizce makaleler ile sınırlandırılmıştır. Dahil edilme kriterleri; ketojenik diyetin diyabet üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalar, randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler olarak belirlenmiştir. Olgu sunumları, editöryal yazılar ve hayvan çalışmaları dışlanmıştır. Elde edilen çalışmalar içeriklerine göre tematik olarak gruplandırılmış ve ketojenik diyetin diyabet patogenezi, glisemik kontrol ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri doğrultusunda nitel olarak sentezlenmiştir.

Diyabet

Diabetes mellitus; proteinlerin, karbonhidratların ve yağların metabolizmasındaki değişikliklerle karakterize, çoklu komplikasyonları nedeniyle dünya çapında yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip kronik metabolik bir hastalıktır (5). Diyabetin küresel yaygınlık oranının 2030'un sonunda %10,2'ye ve 2045'e kadar %10,9'a çıkacağı tahmin edilmektedir (7). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) yeni istatistiklerine

göre ise, 2021 itibarıyla 537 milyon yetişkinin diyabeti olduğu ve bu sayının 2045'e kadar 783 milyona çıkacağı bildirilmiştir (8). Bunun yanında 2021'de dünya çapında en az 6,7 milyon insanın DM nedeniyle hayatını kaybettiği kaydedilmiştir (9).

DM, yaygın olarak tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) şeklinde ortaya çıkar. T1DM, insülin üreten pankreatik beta hücrelerinin hasar gördüğü ve tüm hastalık vakalarının %5-10'unu oluşturan kronik bir hastalıktır. Bu tür bir hasar, vücutta bir otoimmün reaksiyon sonucu olarak ortaya çıkar ve yeterli miktarda insülin olmaması nedeniyle glikozun hücrelere taşınması bozulur ve yüksek serum glikoz konsantrasyonlarına neden olur (10). Kan şekeri seviyesindeki artış, nefropati, vaskülopati, retinopati ve kardiyomiyopati gibi komplikasyonlar ile karakterizedir (7). T2DM ise pankreatik beta (β) hücresinin, esas olarak organların uygun vücut fonksiyonları için ihtiyacı olan gerekli miktarda insülin üretememesi ile insüline karşı azalan duyarlılık veya insülin direnci (IR) ile tanımlanır (7). İnsüline bağımlı olmayan veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak bilinen T2DM'nin diyabetli kişilerin yaklaşık %95'inde yaygın olduğu düşünülmektedir. T2DM, T1DM'nin aksine farklı patofizyolojiye sahiptir ve insülin direnci geliştiren obezite ve birçok metabolik durumla bağlantılıdır (7). Glisemik kontrolün sürdürülmesi, diyabetin yönetimi için en önemli adımdır. HBA1C'deki yükselme hem mikrovasküler hem de kardiyovasküler olmak üzere artan diyabetik komplikasyonlarla yakından ilişkilidir (13). İnsülin duyarlılığındaki ilerleyici kayıp ve glikoz direncindeki artış hem HBA1C'de hem de hastalığın yönetimi için gereken ilaç sayısında ilerleyici bir artışa yol açmaktadır (14).

Sonuç olarak, tek başına ilaç tedavisi genellikle bu hastalığın uzun vadeli etkilerini ve metabolik hasarlarını engellemek için yeterli değildir. T2DM'ye neden olan faktörler genellikle aşırı kilo, obezite ve fiziksel inaktivite olduğundan hastalığın yönetimi, uluslararası otoriteler tarafından önerildiği gibi yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir (2). T2DM tedavisinde esas nokta karbonhidrat alımını ve doymuş yağların azaltılmasına odaklanarak yağ alımını toplam kalori alımının %20-35'i ile sınırlandırmak olsa da (11) ana enerji kaynakları lipid ve protein olan çok düşük düzeyde karbonhidrat (<55 g/gün) içeren, ketozise neden olan ve açlığın fizyolojik durumunu simüle eden KD'nin glisemik kontrol için etkili olduğu bildirilmiştir (12). KD'de karbonhidrat kısıtlaması, glisemik düzenlemede önemli bir destek olabilir ve kilo kaybı, herhangi bir yolla IR'yi artırsa bile, KD'nin obeziteden bağımsız olarak karbonhidrat intoleransını iyileştirdiği yönünde de görüşler bulunmaktadır (3). Tüm bu görüşler göz önünde bulundurulduğunda DM yönetiminde KD'nin alternatif bir diyet planı olarak uygulanması ön plana çıkmıştır.

Diyabet ve Obezitenin Ortak Patogenezi

Obezite, en zararlısı T2DM olabilecek çok sayıda tıbbi, sosyal ve psikolojik sorunla ilişkili bir durumdur. Aynı zamanda T2DM ve IR için önemli bir risk faktörüdür (7). Obez bireyler

genellikle kaliteli karbonhidratlar yerine basit şekerler veya karbonhidratlardan oluşan yüksek oranda işlenmiş ve yüksek yağlı gıdalara maruz kalmaktadır. Bu bireylerde hiperglisemi ve hiperlipidemi mevcuttur. Obezite ile ilişkili glukotoksiste, lipotoksiste ve glukolipotoksiste oksidatif ve metabolik strese neden olarak β -hücre hasarına neden olur ve lipit, β -hücreleri, kalp dokusu dahil olmak üzere adipoz olmayan organlarda birikir. Pankreatik β -hücrelerinde ve iskelet kasında lipid birikimi ve β -hücre hasarı IR'ye, insülin sekresyonu disfonksiyonuna ve nihayetinde T2DM'ye yol açar (7). Obez bireylerde artan esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) seviyelerine bağlı olarak artan lipid konsantrasyonları, glikoz ve lipidlerin zararlı etkilerini glukolipotoksik olarak artırır ve bu, obez kişilerde diyabet gibi metabolik bozuklukların gelişme riskini birbirine bağlayan bir başka önemli mekanizmadır (10). Adipöz doku, gliserol veya sitokinlerin, adiponektin, leptin ve proinflamatuvar moleküller dahil olmak üzere hormonal sekresyonu ve NEFA'ların salınması ile lipidlerin ve şekerlerin metabolizmasını etkiler. Bu moleküllerin salınımı, obezitesi olan bireylerde artar ve artmış NEFA'ların üretimi insülin duyarsızlığına neden olur. NEFA'ların aşırı üretimi obezite, T2DM'de görülür ve her iki durumda da IR ile bağlantılıdır (13). Obezite ile bağlantılı bir hücre hasarı, doku enflamasyonu nedeniyle makrofajları ve diğer bağışıklık hücrelerini uyarır. Bu reaksiyonlar birlikte karaciğerde, iskelet kaslarında ve doku adipozunda IR'nin patogeneze yol açar. Bu nedenle, obezite kaynaklı metabolik yetersizlik, bir yandan IR'yi diğer yandan ilerleyici β -hücre disfonksiyonuna neden olur (10). Böylece, obezitenin neden olduğu aşırı besin alımının, enflamasyona karşı yanıtları aktive ettiği insülin direncine yol açtığı, β -hücrelerine talebin arttığı ve hücresel yanıtın azaldığı bir kısır döngü oluşur.

Yapılan çalışmalar, obezitenin T2DM ve bunun kronik kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonları için de bir risk faktörü olduğunu belgelemiştir (14). Diyabet ve komplikasyonlarının fizyolojinin birçok yönünü etkilemesi nedeniyle, kilo vermenin faydaları glisemik kontrol ile sınırlı olmayıp kan basıncı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), total kolesterol ve trigliserit (TG) gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile de ilişkilendirilmiştir. T2DM'li hastaların tedavisinde kilo kaybının değeri uzun zamandır bilinmektedir. Vücut ağırlığının %15'i veya daha fazlasının kaybedilmesi, diyabetli kişilerde hastalığı modifiye edici bir etkiye sahiptir ve hastaların büyük bir kısmında remisyona neden olabilir. Son zamanlarda KD'ler obezite yönetimi için çekici bir beslenme stratejisi olarak önerilmiş ve obez veya diyabetik hastalar için diyetin kısa, orta ve uzun vadede önemli kilo kaybı ve vücut kompozisyonu parametreleri ile glisemik ve lipit profillerinde iyileşme sağlayarak, etkili bir müdahale olduğunu bildirilmiştir (6).

Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet kavramı, Russel Wilder tarafından 1921'de epilepsiyi tedavi etmek için ortaya atılmıştır (6). KD; neredeyse

on yıl boyunca, tıp dünyasında pediatrik epilepsi için terapötik bir diyet olarak yer almış ve antiepileptik ajanların piyasaya sürülmesiyle popülerliği sona erene kadar yaygın olarak kullanılmıştır. KD günümüzde hızlı ve etkili kilo verme aracı olarak yeniden gündeme gelmiş ve kısa vadede oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır (15). KD genellikle hastalarda beslenme ketozisini indüklemek için çok düşük karbonhidrat ve yüksek yağdan oluşan bir diyet olarak tanımlanmaktadır (16). Bu kombinasyon, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunda ve keton cisimciklerinin üretiminde artış ile enerji metabolizmasında radikal bir değişikliğe neden olur. Enerji kaynağı olarak kullanılan keton cisimcikleri, asetoasetat (AcAc), 3- β -hidroksibütirat (BHOB) ve asetoasetatın dekarboksilasyon ürünü olan asetonur (17).

Standart KD, döngüsel KD, hedefli KD ve yüksek proteinli KD olmak üzere dört tür KD vardır (18). Bunların arasında, tipik olarak % 70 yağ, % 20 protein ve sadece % 10 karbonhidrat içeren standart KD en çok çalışılan ve tavsiye edilenidir (19).

Pratikte ketojenik diyetlerin çoğu karbonhidrat miktarının günde maksimum 50 g ile sınırlandırılır da organizmayı keton cisimciklerinin daha etkin kullanımına uyarlamak için 30 g'a kadar düşürülebilir (10). İyi formüle edilmiş bir KD, protein alımını orta derecede 1 g/kg veya ağır egzersizler yapan kişiler için 1,5 g/kg ile sınırlar. Diyet makro besinleri yaklaşık %55-60 oranında yağ, %30-35 oranında protein ve %5-10 oranında karbonhidrat olarak ayrılır. Ancak yağların %70-80'e yükseldiği ve proteinin sıklıkla enerjinin yaklaşık %20'sini oluşturduğu durumlar da vardır (10). Bu, vücudun ana enerji kaynağı olarak yağı kullanmasına yol açar (20).

Ketojenik Diyetin Metabolizma Üzerindeki Etkileri

Temel olarak, karbonhidratlar (CHO) vücut dokularında birincil enerji kaynağı olarak kullanılır. Günlük CHO alımı 50 g'ın altına düştüğünde, vücut karbonhidrattan mahrum kalır, insülin salgılanması önemli ölçüde azalır ve vücut katabolik bir sürece girer (7). CHO yoksunluğunun ve glikojen depolarının tükenmesinin ardından vücut, glukoneogenez ve ketogenez yoluyla bir enerji kaynağı sağlamak için metabolik değişikliklere uğrar (21).

Glukoneogenez vücutta, özellikle karaciğerde laktik asit, gliserol ve alanin ve glutamin amino asitlerinden endojen olarak glikoz üretilme sürecidir. Düşük CHO içeren bir diyetle bağlı glukoneogenez üç gün boyunca sürdürülebilir (21). Vücutta glikoz konsantrasyonları daha da düştüğünde, endojen glikoz üretimi vücudun ve beynin ihtiyaçlarını karşılayamaz ve keton cisimcikleri şeklinde alternatif bir enerji kaynağı sağlamak amacıyla ketogenez başlar (15). Bu süreçte keton cisimleri, birincil enerji kaynağı olarak glikozun yerini alır. Kan glikoz seviyesi düştüğünden ketogenez sırasında, insülin salgılanması için uyarı da düşüktür. Dolayısıyla bu durum yağ ve glikoz depolamasını azaltır. Diğer yandan yağlar parçalanarak asitleri

oluşur. Yağ asitleri, daha sonra beta-hidroksibutirat ve asetona dönüştürülen asetoasetata metabolize edilir (7). Bunlar, ketojenik bir diyet uygulanırken vücutta biriken temel keton cisimleridir. Bu metabolik duruma “beslenme ketozisi” denir. Vücut düşük karbonhidrata maruz kaldığı sürece, metabolizma ketotik durumda kalır (15).

Vücutta sentezlenen keton cisimleri kalp, kas dokusu ve böbrekler tarafından enerji üretimi için kullanılabilir. Keton cisimleri ayrıca kan-beyin bariyerini geçerek beyne alternatif bir enerji kaynağı sağlar (7). Kırmızı kan hücreleri, mitokondrileri olmadığından karaciğer ise enzim diaforaz eksikliği nedeniyle ketonları kullanmaz. Ketonun endojen sentezi, dinlenme bazal metabolizma hızı (BMR), vücut kütle indeksi (BMI) ve vücut yağ yüzdesi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Keton cisimleri glikoza kıyasla daha fazla ATP (adenozin trifosfat) üretir. 100 g asetoasetat 9400 g ATP üretir ve 100 g beta-hidroksibutirat 10.500 g ATP verir; 100 g glikoz ise yalnızca 8.700 g ATP üretir. Bu, vücudun bir kalori açığı sırasında aktif bir şekilde enerji üretimini sürdürmesini sağlar.

Keton cisimleri ayrıca serbest radikal hasarını azaltır ve antioksidan kapasiteyi artırır (15). Glikoz eksikliği dönemlerinde, keton cisimleri glikoz kullanımının korunmasında ve proteolizi azaltmada önemli bir rol oynar. Diğer dokulardan farklı olarak beyin, kan glikoz seviyeleri tehlikeye girdiğinde enerji için yağ asitlerini kullanamaz. Bu durumda, keton cisimleri beyne, uzun süreli açlık dönemlerinde enerji ihtiyacının yaklaşık 2/3'si kadar alternatif bir enerji kaynağı sağlar (17). KD, yağ oksidasyonu yoluyla enerji sağlar ve aşırı açlık veya çok sınırlı karbonhidrata maruz kalındığında, yağ asitlerinin hepatik dönüşümü ile keton cisimcikleri üretilir ve dolaşıma salınır.

Ketojenik Diyetin Yan Etki ve Sınırlamaları

Ketojenik diyetin iki yılı kapsayan kısa vadeli etkileri iyi rapor edilmiş ve kanıtlanmıştır. Ancak sınırlı literatür nedeniyle uzun vadeli sağlık etkileri iyi bilinmemektedir (22). Ketojenik diyetin en yaygın ve nispeten kısa vadeli yan etkileri, bazen keto gripi olarak adlandırılan mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, uykusuzluk ve kabızlık gibi semptomların birleşimini içerir. Bu semptomlar birkaç gün veya birkaç hafta içinde düzelir. Uzun süreli yan etkiler hepatik steatoz, hipoproteinemi, böbrek taşları ve vitamin ve mineral eksiklikleri olarak belirtilmiştir (15).

Ketojenik diyet sürecine uyum, yaşam tarzı değişikliği gerektiren bireyler için uzun vadede düşüktür ve KD'nin klinik etkileri, güvenliği, tolere edilebilirliği, etkinliğinin anlaşılması ve tedavi süresi ile diyetin sonlandırılması sonrası prognozu zordur. Hastalığa özgü mekanizmaları anlamak için daha fazla çalışma gerekmektedir (20).

Ketojenik diyet en az 2 -3 hafta en fazla 6 -12 ay arasında takip edilebilir ve diyet sırasında böbrek fonksiyonlarının yakından

izlenmesi şarttır. Ketojenik diyetten standart diyete geçiş kademeli ve iyi kontrollü ilerlemelidir (15).

Ketojenik Diyet ve Diyabet

Tarihsel açıdan bakıldığında, T1DM tedavisinde KD'lerin kullanımı 20. yüzyılın başlarına kadar uzanmaktadır. T1DM'de katı bir KD uygulamasını inceleyen ilk çalışma 2006'da Henwood ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (23). T2DM ile KD kullanımı ilişkisini açıklayan araştırmalar ise 1914-1922 gibi erken bir tarihlere dayanmaktadır (24). T2DM hastalarında katı bir KD kullanımını açıklayan ilk büyük çalışma 1996'da yapılmıştır ve sonuç olarak her iki durumda da yararlı etkiler gözlenmiştir (10).

Yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı, KD'nin diyabetin klinik hedeflerini iyileştirmede etkili bir diyet olabileceğini gösteren kanıtlar gittikçe artmaktadır. KD, karbonhidrat yerine lipidin baskın olduğu bir metabolizmaya geçişi sağlamak için diyetin makrobesin içeriği modifikasyonunu kullanır. Ketojenik duruma ulaşmak için diyetin karbonhidrat alımı, toplam enerjinin yaklaşık %10'u ile sınırlandırılmalı, protein ~%20 ve yağ ~%70'ini oluşturmalıdır (24). Bu durumda vücut, lipolitik enzimleri artırarak enerji için glikoza olan bağımlılığı azaltmaktadır.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), kan şekeri düzeylerini ve diğer anormal metabolik belirteçleri kontrol altına almak için fiziksel aktivite, diyet tedavisi, tıbbi ilaçlar ve diğer yaklaşımların aynı anda uygulanmasını tavsiye etmiştir. Tip 1 ve tip 2 diyabetin yönetimi genellikle glisemik kontrolü ve HbA1c seviyesinin <%7 olmasını hedefleyen ilaç takviyelerinden oluşur. Düşük karbonhidratlı KD'ye uyumun; özellikle vücut ağırlığının azalması, açlık insülin seviyelerinin artması, düşük glisemi, azalmış insülin direnci, kan kolesterolünün azalması ve artan insülin ve oral glisemik ilaç gereksinimlerinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (21). Bunun, karbonhidrat alımındaki azalmaya bağlı olarak kan glikozunun azalmasına ve temel enerji metabolizmasının glikozdan keton cisimciklerine kaymasına neden olduğu varsayılsa da altta yatan diğer mekanizmalar hala netleştirilememiştir (25).

Ketojenik Diyet ve Tip1 Diyabet

Ketojenik bir diyetin, özellikle T1DM üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar T2DM'ye göre nispeten azdır. Bunun nedenlerinden biri, KD uygulamaya ikna edilebilecek diyabet hastalarının ketoasidoz ile ilgili endişeleridir (10). KD'nin bir sonucu olan beslenme ketozisi, T1DM komplikasyonlarının sonucu olarak gelişebilen ketoasidoz için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak iki kavram arasındaki fark açıklığa kavuşturulmalıdır. Ketoasidoz, keton cisimciklerinin 15-25 mmol/L ve glikozun 250 mg/dL ve daha yüksek serum konsantrasyonlarının aynı anda ortaya çıkmasıdır. Bu durum kan pH değerinin tehlikeli bir şekilde 7.3'ün altına düşmesine

neden olur. Beslenme ketozisi ise normal aralıkta bir glikoz konsantrasyonu değeri (70-99 mg/dL) ve ketoasidoza kıyasla keton cisimciklerinin genellikle 0.5-3 mmol/dL aralığında hafif bir konsantrasyonu ile karakterizedir. Beslenme ketozisi kan pH değerinde azalmaya neden olmamaktadır (26).

Ketojenik diyetin otoimmünizasyon aşamasında olan T1DM'yi etkileyebileceği bazı durumlar açıklanmıştır. Pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile ilişkili otoimmün süreç, bağırsak homeostazı bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Bu bozukluklar, laktat ve bütirat üreten bağırsak bakterilerinin sayısındaki azalma ve aynı zamanda Bacteroides türlerinin sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır (10). Bütiratın pankreas hücrelerinin otoimmünizasyon süreci üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu öne sürülmüştür. Ketojenik diyet sonucunda da β -hidroksibütirat miktarı artar ve aynı zamanda bağırsak bakterilerinin ürettiği orta zincirli yağ asitlerine benzer bir görev üstlenir. Öte yandan, bağırsakta bulunan proinflamatuvar hücrelerin sayısını azaltarak inflamatuvar durumları inhibe eder (27). Tüm bu etkileri göze alındığında KD'nin dolaylı olarak T1DM gelişimini önleyebileceği belirtilmiştir.

Glikoz, insülin ve insülin direnci üzerindeki etkisi gibi otoimmünoloji süreciyle ilişkilendirilmeyen diğer mekanizmalar, her iki diyabet türü için önemli ölçüde ortak olduğundan belirtilen yönler üzerindeki etki, aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Ketojenik Diyet ve Tip 2 Diyabet

T2DM ile T1DM karşılaştırıldığında ketojenik diyetin popülaritesinin T2DM'de önemli ölçüde daha fazla olduğu gözlemlenmektedir (10). T2DM'li hastalarda KD'nin sağlık yararına yönelik olası mekanizması, aşırı karbonhidrat kısıtlamasının bağırsaktaki monosakkarit emilimini azaltması, dolayısıyla kan şekeri seviyesinin düşmesi ve kan şekerindeki dalgalanmayı azaltmasıyla açıklanmıştır (28). Yapılan çalışmalar KD'nin fazla karbonhidratın neden olduğu glisemik yanıtı azaltıp, potansiyel insülin direncini iyileştirerek tip T2DM'yi iyileştirdiğini ve bu etkilerin yanında lipid profili için HDL seviyelerini artırdığını, trigliserit ve total kolesterol seviyelerini azalttığını bildirmiştir (7). Ayrıca KD'nin hipokalorik diyetlere göre açlık hormonu olarak adlandırılan Ghrelin seviyelerini ve subjektif iştah duygusunu azalttığı da bilinmektedir (13). Ancak KD'nin vücut ağırlığı kaybı üzerindeki ayrıntılı mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalar, ketojenik bir diyetin ya doğrudan keton cisimciklerini etkileyerek (32) ya da iştah kontrol hormonlarını etkileyerek (33) iştahı baskılayabildiğini göstermiştir. Ek olarak, KD'ye dayalı bir müdahale, diyabetin ve ilgili komplikasyonların ilerlemesi ve prognozu için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilen merkezi obezitenin bir parametresi olan bel çevresinde önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (19).

Aynı zamanda kanıtlar insülin direnci ile KD arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ketojenik bir diyetle indüklenen periferik kanda ketozda hafif bir artışın, periferik insülin duyarlılığını artırabileceği, hiperinsülinemi ile ilişkili stresi azaltabileceği, insülin gereksinimlerini azaltabileceği ve insülin salgılanmasını engelleyerek glisemik profilleri iyileştirebileceği ve sonuçta da insülin direncini azaltabileceği bildirilmiştir (29). Ayrıca, keton cisimlerinin, hücre içi glikoz konsantrasyonunu artırabileceği ve insüline benzer metabolik etkiler oluşturabileceği öne sürülmüştür (30).

Yapılan çalışmaların sonuçları ketojenik bir diyetin tüketiminin, diğer diyet türlerine göre aşırı kilolu T2DM'li hastalarda HbA1C'de daha fazla azalmaya neden olabileceğini ortaya koymuştur (19). Bu arada, glikoz algılamada hipotalamik nöronlar üzerine yapılan son araştırmalarda, keton 3-hidroksibütirik asidin, özellikle oreksijenik nöropeptit üzerindeki glikoz algılama etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle KD, yukarıda belirtilen farklı mekanizmalar yoluyla artan vücut ağırlığını ve diyabet riskini en aza indirmeye yardımcı olmaktadır (7).

KD'de alınan kalorinin çoğu yağlardan gelir ve daha önce açıklandığı gibi ilginç bir şekilde artan yağ tüketiminin obez diyabetik hastalarda lipid profillerini iyileştirebileceği belirtilmiştir (31). Diyabetik dislipideminin bileşenleri çoğunlukla insülin direnci ile ilişkili olduğundan, bozulmuş lipid profillerinin iyileştirilmesi diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmaktadır.

KD'nin T2DM'li hastalar üzerindeki etkisini bildiren sekiz çalışmanın sonuçları, bu diyetin vücut ağırlığını ve glisemik seviyeleri düşürmenin yanı sıra aşırı kilolu diyabetik hastalarda lipid profillerini iyileştirmek için etkili bir müdahale olduğunu da ortaya koymuştur. Özellikle ketojenik diyet, vücut ağırlığını, bel çevresini, HbA1C'yi ve trigliseritleri azaltmanın yanı sıra HDL'yi artırmada da kayda değer faydalar sergilemiştir (19).

2022 yılında yapılan randomize kontrollü çalışmaların bir meta analizinde KD'nin T2DM üzerindeki faydaları açıklanmıştır. Bu çalışma sonucunda KD'nin T2DM'li hastalarda vücut ağırlığında kayıp, bel çevresinde azalma, gliko-hemoglobin konsantrasyonlarında azalma, trigliserit düzeylerinde azalma, HDL kolesterol düzeylerinde artış ve bel çevresinde azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar KD'nin T2DM tedavisinde önemli bir olumlu etki gösterdiğini ve bu doğrultuda önerilebileceğini bildirmişlerdir (32).

2022'de yapılan bir başka çalışmada, KD'nin etkisi DM hastaları için önerilen standart bir diyet ile karşılaştırılmıştır. En önemli değişiklikler, KD uygulayan hastalarda trigliserit konsantrasyonundaki azalma açısından gözlenmiş ve daha da önemlisi, toplam kolesterol, HDL ve LDL konsantrasyonlarında önemli bir fark gösterilmemiştir. Araştırmacılar, KD uygulayan T2DM hastalarının toplam kolesterol ve LDL konsantrasyonlarında artış olmadığını vurgulamışlardır (33).

Rallis'in yaptığı bir çalışmada; kronik yorgunluk, duygusal değişkenlik, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, çok sayıda apse ve zayıf yara iyileşmesi şikayetlerinden muzdarip, obez, yüksek HbA1C seviyesi ve bozulmuş lipid profiline sahip bir hastanın 12 hafta boyunca KD diyetine uyumu sonucu oral antidiyabetik kullanımında azalma, HbA1C ve trigliserit seviyeleri azalma, vücut ağırlığı ve bel çevresinde gözle görülür bir azalma kaydedilmiştir. Hasta diyet müdahalesi boyunca mide bulantısı ve artan terleme yaşadığını yan etki olarak bildirmiştir (34).

Sainsbury ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise, karbonhidrat kısıtlı diyetlerin 3 ve 6 ayda HbA1C'de daha fazla düşüş sağladığı 12 veya 24 ayda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı bulunmuştur (35).

Bu sonuçlar, DM tedavisinin giderek farklılaşan doğasına dikkat çekmektedir. Bir yandan, yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir KD'nin T2DM tedavisinde en etkili diyet müdahalesi olabileceğini gösteren kanıtlar varken (36), diğer yandan kılavuzlar (yakın zamanda Diabetes Canada tarafından yayınlananlar dahil), diyabetik hastanın beslenme yönetiminde karbonhidrat açısından zengin bir diyet fikrini önermeye devam etmektedir (34).

Gözlemlenen tüm metabolik gelişmelerin sınırlı karbonhidratlar, yüksek yağ veya kısmen kalori kısıtlamasından mı kaynaklandığını tespit etmek zordur. Yine de Amerikan Diyabet Derneği ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği tarafından yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada daha düşük karbonhidratlı diyet stratejileri önerilmektedir (37). Glisemik kontrolün sürdürülmesi, diyabetin etkili yönetiminde başarının merkezi ölçüsü ise, potansiyel bir birinci basamak tedavisi olarak KD'lerin önerilebilmesi için daha fazla araştırma yapılması mantıklı olacaktır (34).

Sonuç ve Öneriler

Mevcut literatür KD'nin, özellikle fazla kilolu veya obez T2DM hastalarında kısa ve orta vadede (genellikle 3-12 ay) vücut ağırlığı, glisemik kontrol (HbA1C) ve trigliserit düzeyleri üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği görülmektedir (19,32,35). Bu etkiler çoğunlukla düşük yağlı veya standart DM diyetleri ile karşılaştırmalı çalışmalarda rapor edilmiştir (12,35). Spesifik olarak, ketojenik bir diyet vücut ağırlığında azalma sağlayıp, glisemik parametreleri ve lipid profillerini iyileştirerek aşırı kilo veya obezite nedeniyle T2DM'nin gelişimini ve ilerlemesini hafifletmek için gelişmiş vücut kompozisyonlarına daha fazla fayda sağlayabilmektedir (19).

Potansiyel olarak olumlu etkilere rağmen, yüksek yağ alımı nedeniyle, özellikle lipid metabolizması ve yağlı karaciğer hastalığı gibi uzun vadeli yan etkiler hakkında endişeler dile getirilse de yeni çalışmalar bu endişeleri doğrulamamıştır (31).

Artan yağ alımı, lipid profilini iyileştirmede doğrudan bir etkiye sahip görünmektedir (25); ancak, diyabetik ve obez hastalarda yüksek lipid profiline yol açan mekanizmalar hakkındaki bilgileri artırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Diyetle karbonhidratın azaltılması kendi başına fayda sağlasa da terapötik etkilerini belirlemek için bir ketozis durumuna ulaşılması gerekmektedir. Bu gözlem her iki DM türü için de geçerlidir; ancak, verilerin çoğu T2DM hakkındadır (10).

Öte yandan, DM tedavisinde doğrudan fayda sağlandığını öne süren çalışma sayısı halen yeterli değildir. Uzun dönem (≥ 12 ay) etkinlik ve güvenlik verileri sınırlıdır ve mevcut bulgular tutarsızlık gösterebilmektedir (35). Özellikle LDL kolesterol düzeyleri, diyetin sürdürülebilirliği ve olası metabolik yan etkiler açısından dikkatli değerlendirme gerekmektedir (21,31). Ayrıca, mevcut çalışmaların büyük bir kısmı küçük örneklem büyüklüğüne ve kısa takip sürelerine sahip olduğundan, sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır (25). T1DM hastalarında ise ketojenik diyetin etkinliği ve güvenliği ile ilgili kanıtlar oldukça sınırlıdır ve potansiyel ketoasidoz riski nedeniyle dikkatli yaklaşım gerekmektedir (20).

KD'nin ağırlık kontrolüne, glikoz homeostazına ve lipid profiline olan etkilerini sürdürmede diyetin güvenilirliğini belirlemek için takip şarttır. Daha da önemlisi, diyetin potansiyel zararı varsa ve zararın ne ölçüde olduğunun tespiti için uzun süreli takip gereklidir (25). Yan etkileri ve bu diyetin güvenlik profilini belirlemek için uzun vadeli, büyük ölçekli prospektif çalışmaların eksikliği göz önüne alındığında, bu, diyetin uzun vadede kullanılmasını önermek için yeterli değildir. Diyetin HDL kolesterol üzerindeki olumlu etkisine rağmen, LDL ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerdeki (VLDL) eşzamanlı artışlar kardiyovasküler risklerin artmasına neden olabilir (35). Ayrıca ketozisin devamlılığı için gereken diyet kısıtlamaları diyetin sürdürülebilirliğini azaltmaktadır. Mevcut çalışmalar, küçük örneklem ve kısa çalışma süreleri nedeniyle genellenememekte ve geçerlilikleri kabul edilmemektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar ve yayınlar DM hastalığının çeşitliliği, çok boyutluluğu ve yaygınlığı, hastalığın türüne bağlı olarak ketojenik diyetin potansiyel kullanımına ilişkin çalışmalar arasında net bir ayrım yapılmasını da gerektirmektedir. Diyabetin yaygınlığı dikkate alındığında, bu tür yayınlar nihayetinde belirli bir diyetetik yönetim planının pratik olarak uygulanmasını sağlayabilir. Bu, yaşam kalitesinde iyileşme ve bu hastalıkla mücadele eden milyonlarca hastanın hayatta kalmasıyla sonuçlanabilir (10). Ketojenik diyete başlandıktan sonraki ilk 6-12 ay içinde kan basıncı, trigliseritler ve glikolize hemoglobinde düşüşler, HDL'de artışlar ve kilo kaybı görülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından, belirtilen etkilerin 12 aylık tedaviden sonra görülmediği bildirilmiştir. Sunulan veriler göz önüne alındığında, KD'nin T2DM'de etkinliğine dair herhangi bir kanıt olmadığı söylenemez. Tüm bu etkilerin ketojenik diyetten

gözlemlenmediğini açıkça belirtebiliriz (7). Bazı sonuçların ketozis durumuyla değil, toplam karbonhidrat miktarıyla ilgili olduğu da vurgulanmalıdır. Önemli klinik çalışmaların sayısı fazla olmasa da ketojenik diyetin son derece faydalı olabileceği sonucuna varmak için yeterlidir. Konu kesinlikle ilgiyi ve bu alandaki araştırmaların daha da geliştirilmesini hak etmektedir (10). Sonuç olarak, KD'nin T2DM'li hastalarda özellikle kısa vadede metabolik parametreler üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmekle birlikte, hangi hasta gruplarında, hangi süreyle ve hangi diyetlerle karşılaştırıldığında en etkili olduğunun belirlenmesi için daha uzun süreli, geniş örneklemli ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (19,32).

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yoktur.

Yazar Katkıları: Fikir - RA, İGY; Tasarım - RA, İGY; Denetleme - RA, İGY; Analiz ve Yorum - RA, İGY; Veri Toplama ve/veya İşleme - RA, İGY; Literatür Taraması - RA, İGY; Yazıyı Yazan - RA, İGY; Eleştirel İnceleme - RA, İGY

Kaynaklar

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):137-49. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>.
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2065-2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>.
- Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, Hong D, Tian S, Sun C. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*. 2020 Nov 30;10(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00142-z>.
- Tinguelly D, Gross J, Kosinski C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep*. 2021 Aug 27;21(9):32. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01399-z>.
- Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(4):228-236.
- Kim JM. Ketogenic diet: old treatment, new beginning. *Clin Neurophysiol Pract* 2017; 2:161.
- Kumar S, Behl T, Sachdeva M, Sehgal A, Kumari S, Kumar A, Kaur G, Yadav HN, Bungau S. Implicating the effect of ketogenic diet as a preventive measure to obesity and diabetes mellitus. *Life Sci*. 2021 Jan 1;264:118661. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118661>.
- International Diabetes Federation. Diabetes around the world in 2021. <https://diabetesatlas.org/>. Erişim Tarihi: Mayıs 2022.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
- Dyńska D, Kowalcze K, Ambroziewicz F, Paziewska A. Effect of the Ketogenic Diet on the Prophylaxis and Treatment of Diabetes Mellitus: A Review of the Meta-Analyses and Clinical Trials. *Nutrients*. 2023 Jan 18;15(3):500. <https://doi.org/10.3390/nu15030500>.
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS Jr. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019 May;42(5):731-754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31000505; PMCID: PMC7011201.
- Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes* 2017;7(12):304.
- Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014 Dec 4;7:587-91. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S67400>.
- Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med*. 2017 Jun;108(3):212-228. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05022-4>.
- Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. Ketogenic Diet. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Zaki HA, Iftikhar H, Abdalrub A, Al-Marri NDR, Abdelrahim MG, Fayed M, Elgassim MAM, Elarref MA. Clinical Assessment of Intermittent Fasting With Ketogenic Diet in Glycemic Control and Weight Reduction in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Oct 30;14(10):e30879. <https://doi.org/10.7759/cureus.30879>.
- Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999 Nov-Dec;15(6):412-26. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-7560\(199911/12\)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8).
- Shilpa J, Mohan V. Ketogenic diets: Boon or bane? *Indian J Med Res*. 2018 Sep;148(3):251-253. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1666_18.
- Zhou C, Wang M, Liang J, He G, Chen N. Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(16):10429. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610429>.
- Buehler LA, Noe D, Knapp S, Isaacs D, Pantalone KM. Ketogenic diets in the management of type 1 diabetes: Safe or safety concern? *Cleve Clin J Med*. 2021 Oct 1;88(10):547-555. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20121>.
- Batch JT, Lamsal SP, Adkins M, Sultan S, Ramirez MN. Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus*. 2020 Aug 10;12(8):e9639. <https://doi.org/10.7759/cureus.9639>.
- Oh R, Gilani B, Uppaluri KR. Low Carbohydrate Diet. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Henwood MJ, Thornton PS, Preis CM, Chee C, Grimberg A. Reconciling diabetes management and the ketogenic diet in a child with pyruvate dehydrogenase deficiency. *J Child Neurol*. 2006 May;21(5):436-9. <https://doi.org/10.1177/08830738060210051001>.
- Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, Yancy WS, Phinney SD. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2007 Aug;86(2):276-84. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.2.276>.
- Alarim RA, Alasmre FA, Alotaibi HA, Alshehri MA, Hussain SA. Effects of the Ketogenic Diet on Glycemic Control in Diabetic Patients: Meta-Analysis of Clinical Trials. *Cureus*. 2020 Oct 5;12(10):e10796. <https://doi.org/10.7759/cureus.10796>.
- Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*. 2017 Feb 7;25(2):262-284. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022>.
- Ang QY, Alexander M, Newman JC, Tian Y, Cai J, Upadhyay V, Turnbaugh JA, Verdin E, Hall KD, Leibel RL, Ravussin E, Rosenbaum M, Patterson AD, Turnbaugh PJ. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell*. 2020 Jun 11;181(6):1263-1275.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.027>.
- Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5):962. <https://doi.org/10.3390/nu11050962>.
- Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med*. 2017 Oct-Dec;63(4):242-251. https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_16_17.
- Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004 Mar;70(3):309-19. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.09.007>.
- Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, Spera G, Lubrano C, Gnessi L. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev*. 2020 Aug;21(8):e13024. <https://doi.org/10.1111/obr.13024>.
- Zhou C, Wang M, Liang J, He G, Chen N. Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 22;19(16):10429. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610429>.

33. Schiavo L, Pilone V, Rossetti G, Barbarisi A, Cesaretti M, Iannelli A. A 4-Week Preoperative Ketogenic Micronutrient-Enriched Diet Is Effective in Reducing Body Weight, Left Hepatic Lobe Volume, and Micronutrient Deficiencies in Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Prospective Pilot Study. *Obes Surg*. 2018 Aug;28(8):2215-2224. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3145-8>. PMID: 29502279.
34. Rallis S. Optimizing glycemic control in type 2 diabetic patients through the use of a low-carbohydrate, high-fat, ketogenic diet: a review of two patients in primary care. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Mar 5;12:299-303. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S195994>.
35. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May;139:239-252. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.026>.
36. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Sep;131:124-131. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.006>.
37. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. <https://doi.org/10.2337/doi18-0033>.